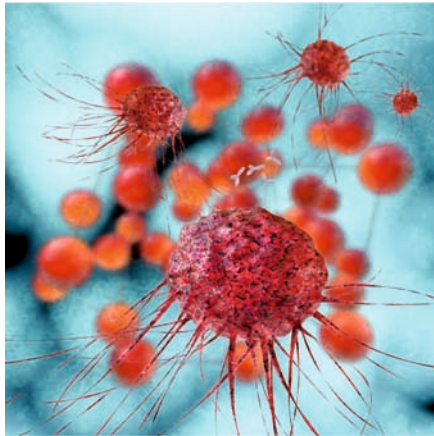


NHL-2007 – Familial predisposition for non-Hodgkin lymphomas in childhood and adolescence

Solveig Christine Schulz



Inauguraldissertation zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen



edition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Die rechtliche Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Buches liegt ausschließlich bei den Autoren dieses Werkes.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung der Autoren oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2015

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Authors or the Publisher.

1st Edition 2015

© 2015 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

**NHL-2007 – Familial predisposition for non-Hodgkin
lymphomas in childhood and adolescence**

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin der
Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Solveig Christine Schulz

aus Baden-Baden

Gießen 2014

**Aus dem Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Abteilung Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
der Uniklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen**

Direktor: Prof. Dr. Alfred Reiter

Gutachter: Prof. Dr. Alfred Reiter

Gutachter: Prof. Dr. Andreas Bräuninger

Tag der Disputation: 03.03.2015

Ich möchte diese Arbeit meinem Mann,

Herrn Dr. Jens Reese

und meiner Tochter,

Marei Leonie Schulz

widmen.

Dissertation

1. General Background	4
1.1 Introduction	4
1.2 Goals	7
2. Material and Methods.....	8
2.1 Pilot Study	8
2.1.1 Participants included.....	8
2.1.2. Implementation of the pilot study	9
2.1.2.1 Data Management	9
2.1.2.2 Ethics and legal aspects	9
2.2 Modification of the questionnaire	10
2.2.1 Structural modifications.....	10
2.2.2 Alterations within the subunits	10
2.3 Development of the Study protocol.....	12
2.3.1 Participants included.....	12
2.3.2 GCCR and NHL-BFM Study Center.....	14
2.3.3 Ethics and legal aspects	14
2.3.4 Development and modification of the work schedule	15
2.4 Development and testing of the database	16
2.4.1 Data transfer into the database.....	16
2.5 Sending out the questionnaires via GCCR.....	17
2.5.1 Reminder letters via GCCR	17
2.6 Sending out the questionnaires via study center / hospitals	18
2.6.1 Reminder letters study center/hospitals	19
2.7 Recontact of families with hematopoietic malignancies in Relatives.....	19
2.8 Statistical methods.....	19
2.8.1 Statistical plan.....	19
2.8.2 Standard Incidence Ratios	20
3. Results	22
3.1 Results of the Pilot Study	22
3.1.1 Discussion of pilot questionnaire results	24
3.2 Results of the Study NHL-2007	26
3.2.1 Return rate.....	26
3.2.2 Evaluable cases	28
3.2.3 Reported cancer Cases in relatives of all ages	30
3.2.4 Cancer reported in relatives below the age of 15 at diagnosis.....	33
3.2.5 Reported NHL cases	35
3.2.6 Diagrams of the 15 reported NHL cases in relatives	37
4. Discussion.....	45
5. Summary	48
6. Zusammenfassung.....	51
7. Literature	53

1. General Background

1.1 Introduction

The relative roles of environmental and genetic components in the causation of many diseases, especially cancer, have been extensively investigated over the last 20 years.

Some cancer types are known to have a larger genetic component than others.

In the NHL-BFM Study Center, several single case observations have been made that substantiated the suspicion, that there may be heritable components in the development of childhood NHL.

In Germany, non-Hodgkin lymphomas (NHL) are the third¹² most common type of cancer in children. While the incidence of adult NHL in Germany¹ and most Western countries^{24, 25, 5} has risen over the past several decades, the age-adjusted incidence of NHL in childhood remained quite stable.^{12, 5}

Some studies suggest that the risk of NHL might be elevated among individuals with a family history of malignant diseases, especially hematopoietic cancers.^{29, 4}

Zhu et al²⁹ found an association between NHL and the family history of hematologic malignancies or lymphoma. Individuals diagnosed with lymphoma exhibited a three times greater possibility of other family members also being diagnosed with lymphoma (odds ratio [OR]=3.0, 95 percent confidence interval [CI]=1.7-5.2). Furthermore, subgroup analyses showed an increased risk for hematologic cancers (OR=2.0, 95 % CI=1.2 – 3.4).²⁹

Several case-controls studies with malignant lymphoma^{4, 28} reveal that a history of hematopoietic malignancy in a first-degree relative is associated with higher risk of NHL (OR=1.8, 95% CI = 1.2 - 2.5) (Chang et al)⁴

Relative risk rates were even higher in association with hematopoietic cancer in siblings (OR = 3.2, 95 % CI = 1.3 - 7.6).⁴

Zhang et al. subdivided the increased risk of NHL in relatives of patients with hematopoietic malignancy into risks for NHL in first-degree relatives of patients with lymphoma (OR=2.2, 95% CI= 1.1-4.5) or first-degree relatives with leukemia (OR=2.5, 95% CI= 1.2-5.2).²⁸

In a large study composed of 10211 NHL cases and 11905 controls, Wang et al confirmed in 2007 that the risk for NHL is elevated among first degree relatives of patients

with NHL, Hodgkin's disease and leukemia. Relative risk was highest in relatives of a brother with NHL (OR=2.8, 95% CI: 1.6-4.8).²⁷

Despite these compelling data, most of these studies only assessed the risk of NHL in adulthood- there is little data investigating potential familial predisposition for childhood NHL.

NHL in childhood differs considerably from NHL in adults. The majority of pediatric NHL cases are Burkitt lymphoma, precursor-T-cell and precursor B-cell lymphoblastic lymphoma, and anaplastic large cell lymphoma, all rare in adult NHL types.^{3,17} In contrast, the main NHL subtypes in adults, follicular lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma, chronic lymphocytic leukemia (CLL) and plasma cell neoplasm are exceedingly rare in childhood.

Le Bihan et al reported in 1996 a small, not statistically significant excess of hematological malignancies in families of children with NHL.¹⁶ In a case control study that included 163 pediatric NHL cases, a familial history of cancer was linked to an increased risk for non-Hodgkin Lymphoma (OR 1.8), but not for acute leukemia.²¹

However, these studies were comprised of small cohorts of pediatric NHL patients followed for only a short period of two years, or from a single institution. Due to these limitations, analysis of biologically distinct childhood NHL subtypes was compromised.

A study of distinct NHL subtypes is warranted however, since strong evidence, such as differences in sex ratios and specific age peak incidence rates, suggest etiologic heterogeneity.

While the increasing rate of adult NHL suggests there is an influence of environmental factors (such as HIV or obesity), the stable rate of NHL in childhood may be a better indication of an underlying genetic predisposition.²

Although the etiology of NHL is largely unknown, some risk factors do increase the risk of NHL. Inherited immune deficiency¹⁸ is a strong risk factor to develop childhood NHL, and NHL is at the same time the most frequent cancer in children with these dis-

orders.⁸ However, only about 1 % of children diagnosed with NHL have a recognized inherited immunodeficiency.²²

Furthermore, immunosuppressive therapy or infectious diseases, such as HIV or EBV, are also strong risk factors for pediatric NHL.^{7,10,14}

Wachowski et al reported that in children with mature B-cell lymphoma, another NHL was the most common secondary malignant neoplasm (SMN) following successful treatment of their primary non-Hodgkin lymphoma.²⁶ This may be a further indication of familial predisposition, as in most other childhood cancers, acute myelogenous leukemia/ myelodysplastic syndromes (AML/MDS) and central nervous system tumors list as the most common SMN.¹³

While most genetic content is identical between humans, there are many sites with possible variations (polymorphisms). These are referred to as 'Single Nucleotide Polymorphisms' (SNPs). SNPs are single base pair sites in the human genome where more than one base can occur in the population. To qualify as a SNP, the variant base must exist in more than > 1 percent of the gene pool of a population group. More than 5 million SNPs are documented in the human genome thus far.

These variations can result in different gene products and/or transcription factor binding site sequences, and occasionally correlate with specific (immune-) responses during an infection or allergic reaction. For example, Lan et al¹⁵ showed, that SNPs within cytokine genes (essential for the regulation of the immune response), particularly interleukins (IL) IL-4, IL-5, IL-6 and IL-10, are associated with an increased risk of NHL. In this study, analysis of the IL-10 promoter region revealed an increased risk for B-cell lymphomas in persons with the AGCC haplotype (Haplotype= sequence of SNPs on one single DNA strand) (OR = 1.54, 95 % CI = 1.21-1.96) as well as the TATA haplotype (OR = 1.37, 95 % CI = 1.05-1.79).

Likewise, an increased risk for T-cell lymphoma was associated with other SNPs in the IL-4 region.¹⁵

The existence of genetic factors linked to NHL may indicate the existence of multiple genetic predispositions for NHL. Once a genetic predisposition has been established, a search for the specific gene loci responsible can be conducted in a structured way.

NHL is not a single homogenous disease. There are three large groups: the (precursor/mature) B-cell-, (precursor/mature) T-cell- and natural killer cell lymphomas. Burkitt's lymphoma and follicular lymphoma (FL) are for example common mature B-cell lymphomas, whereas anaplastic large cell lymphomas (ALCL) represent a subtype of mature T-cell lymphomas (Appendix #3). The various NHL entities biologically differ widely. It is possible, perhaps even likely, that different genetic components may be relevant for only specific NHL subtypes.

The NHL-BFM Study Center has a large patient collection, which uses a standardized categorization of NHL for patients under the age of 15. This collection has more than 2500 patients, and offers an excellent possibility to pursue the question of whether, there is a familial predisposition to NHL in childhood.

1.2 Goals

The NHL-2007 study aimed to determine if there is an excess of malignancies, especially lymphoid malignancies, in first, second, and third degree relatives of childhood NHL patients for the entire group, as well as for distinct biological subgroups of childhood NHL. The specific goals were:

- Detection, of whether an excess of malignancies occur in first- to third degree relatives.
- Detection, of whether an excess of childhood cancers (under the age of 15) occur in these relatives.
- Detection, of whether an excess of childhood NHL (under the age of 15) occurs in these relatives.
- Identification of high risk groups.
- Determination of whether different NHL subtypes are associated with different risk factors.

If familial predisposition for childhood NHL exists, or for a distinct subtype of NHL can be confirmed, this provides the basis for directed research aimed to identify the predisposing (e.g. genetic) factors.

Beyond the possibility of gaining new scientific insight into the pathogenesis of childhood NHL, identification of predisposing risk factors would be of great benefit to future patients and their families.

Knowledge of predisposing factors would provide the opportunity to identify children at high risk and to initiate early medical interventions in these children designed to detect NHL at an early stage. Also if familial clustering is proven, screening of siblings, cousins and offspring of (former) NHL patients may also be warranted.

2. Material and Methods

2.1 Pilot Study

To retrieve data from families of former patients with childhood NHL, a special questionnaire was developed. (See appendix #1)

A pilot study was designed to determine if the questionnaire was an adequate instrument to collect all needed data to ascertain whether there is a familial predisposition to Non-Hodgkin-Lymphoma in childhood and adolescence.

After approval by the ethics committee, the questionnaire was tested in a study, composed of 98 former pediatric oncology patients, who were treated at the Children's Hospital in Giessen since 1981.

The rate of return and accuracy of reported items should conduce as a measurement for this question.

The primary goal of the pilot study was to determine rate of return. A return rate of 60 % was defined as sufficient. A secondary goal was to test the completeness and correctness of reported items per named person. Greater than 80 % of items per person completed correctly was defined as sufficient.

2.1.1 Participants included

The questionnaire was sent to 98 former childhood cancer patients and/or their families. These 98 patients were treated between 1981 and 2006 in the department of hematology and oncology at the children's university hospital, Gießen.

2.1.2 Implementation of the pilot study

The former patient and/or parents obtained the questionnaire, a briefing about the study, informing them, that participation was voluntarily, a consent form, and instructions detailing how to complete the questionnaire. A stamped envelope to return the data to the NHL-BFM study center was also enclosed.

To protect patient anonymity, the questionnaire listed only an individual patient identification number and the date of birth of the former patient on it.

The former patient/ parents were asked to complete the questionnaire and return it to the NHL-BFM study center within six weeks after receipt.

We evaluated, which completed fields were adequate for analysis.

Former patients or, parents who participated were subsequently surveyed a short telephone interview regarding their opinion about the comprehensibility and clarity of the questionnaire. They were also asked if they had difficulty filling in the questionnaire or had other suggestions for improvement.

2.1.2.1 Data management

With the structured questionnaire, data were gathered, made anonymous, and subsequently put into a database. Neither names nor data with any personal information were saved, but merely assessed as analyzable or non-analyzable answers per named person and these fields were tallied. Common sources of errors were also ascertained, documented and analyzed.

The following software applications were used:

Microsoft access database

Microsoft Excel

Micorsoft Word

2.1.2.2 Ethics and legal aspects

The study was approved by the ethics committee of the Faculty of Medicine of the Justus Liebig University, Giessen.

It was made clear to all subjects, that they are free to quit the study at any time, without disclosure of their reason for withdrawal. It was also explained, that data would only be

saved in anonymous format. Only questionnaires accompanied by a signed consent form were evaluated. As purpose for data protection, all personal data have been destroyed.

2.2 Modification of the questionnaire

As a consequence of the results from the pilot study, three structural modifications and more than ten alterations in the particular sections were made to improve the questionnaire beyond the pilot. (See appendix #2)

2.2.1 Structural modifications

A family tree was pictured on the first page of the questionnaire. This pedigree showed all family members for which we sought information and their allotted number of section, so the respondent could easily visualize their family structure.

Furthermore all frames surrounding the different sections were in bold, so respondents could see which family members the questions referred to.

The questionnaire was reorganized, such that all subunits were entirely displayed on one page, with no paginations within the sections.

2.2.2 Alterations within the Sections

In each section, phrases pointing out which relative the questions referred to were changed from ‘(...) *child, who has had cancer*’ (‘(...) an Krebs erkrankten Kindes’) to ‘(...) *child, who has had lymphoma (patient)*’ (‘(...) ehemals an Lymphom erkrankten Kindes (Patient)’). This change was made because some families had more than one child with cancer. This was confusing to respondents, since in many cases parents or other family members complete the questionnaire, rather than the former patient.

In response to weaknesses identified in the pilot questionnaire, queries for: ‘deceased yes/no’, year of birth, and ‘cancer yes/no’ were changed to **bold** letters.

The query that concretizes which persons exactly deceased has been extended to ask for the first name and the consecutive number of the chart to diminish any equivocality.

Section 3 asks about nieces and nephews of the (former) patient. This section was confusing to several respondents. To help participants identify the correct family structure, the italic amendment '*children of siblings of the patient*' (Kinder von Geschwistern des Patienten) was made.

Similar explanations were added to sections 5 and 6, concerning aunts and uncles of the (former) patient.

Additional rows were also added, providing more space to fill in relatives of large families. Three rows were added for siblings, two rows for nieces and nephews, six rows for maternal and paternal aunts and uncles, and another six rows for maternal and paternal cousins.

A checklist (appendix #6) was developed, to verify that essential items have been completed. For instance, the respondent is asked within each section whether any family members are deceased. The checklist was designed to diminish specific oversights which were seen in the pilot questionnaire.

The pilot questionnaire included questions concerning grandparents of the (former) patient. During planning for the NHL-2007 study, epidemiological considerations revealed that data regarding grandparents of the (former) patient might not be analyzable for the research project.

The concern with evaluating grandparents is that it is not epidemiologically possible to create an appropriate comparison group for this age range. It is difficult to assess if grandparental cancers in that age range display a statistically significant enrichment or not. Since grandparental data appeared to not be evaluable, the German Childhood Cancer Registry recommended removing the section regarding grandparents of the (former) patient from the NHL-2007 questionnaire.

An additional alteration was made in the section regarding the index patient himself. A question which asked whether the (former) patient him-/herself had an immune deficiency syndrome (detailed in an enclosed list of immune deficiencies) was added. Other family members were already queried about immune deficiencies in the pilot questionnaire.

Furthermore a question asking if the (former) patient him-/herself was a twin or triplet, was extended to include whether he/she might have been a quadruplet or quintuplet.

For practical reasons, the consent form was moved to the first page of the questionnaire. This simplified removal of the consent form from the stapled questionnaire without tak-

ing it apart. It also expedited checking whether the consent form had been signed. Signed consent forms were then removed immediately upon receipt without damaging the remaining questionnaire and stored separately to guarantee anonymity.

The sequence of sections was changed to provide a more coherent questionnaire. After the sections 1-4 regarding the immediate family of the (former) patient, questions about extended family (aunts, uncles and cousins) of the (former) patient moved to sections 5-8. Sections 5 (S5) and 6 (S6) comprise questions regarding maternal aunts and uncles (S5) or paternal (S6). Sections 7 (S7) and 8 (S8) contain questions regarding maternal (S7) and paternal (S8) cousins of the (former) patient.

Maternal and paternal cousins each have their own separate page. At the end of each page for cousins, the participant is asked to verify whether information regarding their cousins is complete.

The questionnaire was extended with an annex in triplicate, allowing respondents to fill in all possible information about lymphoma or leukemia in family members. This annex is in triplicate in an attempt to diminish mistakes between family members. For every family member, with any leukemia or lymphoma, there is one page dedicated for completion of all information about that particular relative and their specific cancer. This annex specifically requests for information to differentiate between Hodgkin/Non-Hodgkin-Lymphoma, acute or chronic leukemia, and lymphocytic or myelocytic leukemia.

2.3 Development of the Study protocol

2.3.1 Participants included

Participants were former patients with NHL during childhood aged 0-15 at diagnosis who were enrolled into the cooperative, multicenter studies (ALL/NHL-BFM 86, NHL-BFM 90, NHL-BFM 95, ALCL 99, B-NHL-BFM 04, EURO-LB 02) between 1986 and 2007 in Germany. All patients were (re)classified according to the World Health Organization Classification of hematological Malignancies.¹¹ (See appendix #3) Patients with NHL as second malignant neoplasm were included even if their first childhood cancer was not NHL.

In total, 2449 of 2679 (former) patients with childhood NHL met these criteria. Two-hundred thirty patients were excluded, because they were ≥ 16 years old at their time of diagnosis (Table 1).

Also excluded were all (former) patients who refused contact or the hospital advised not to contact because of special problems. Patients who had moved abroad and could not be contacted were likewise omitted. A final patient was excluded due to his participation in a prior study in 2008*.

Former patients/their families were contacted via two different ways:

The German Childhood Cancer Registry (GCCR) contacted 2061 (former) patients or a member of their family. The NHL-BFM study center attempted contact with an additional 242 participants in cooperation with 54 German hospitals.

Table 1: Survey Participants – Included/Excluded

Participant / Details	Number of Patients
Total (former) NHL patients	2679
Excluded	376
Excluded ≥ 16 years of age at diagnosis	230
Excluded because of special problems	142
Excluded due to correction of diagnosis (no NHL)	3
Excluded due to participation in another study in 2008	1
Included	2303
Contacted by: GCCR	2061
Contacted by: NHL-BFM	134
NHL-BFM couldn't establish contact	108

* According to the "Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie" (GPOH), (former) patients must not be contacted by more than one research project a year.

2.3.2 GCCR and NHL-BFM Study Center

German Childhood Cancer Registry

The German childhood cancer registry was founded in 1980 and collects data from nearly all newly-detected cancer cases diagnosed before the age of 15 years in Germany.

Only about 1% of families refuse consent to named registration and follow-up. Besides serving as population based-registry, the GCCR also collects clinical data, such as staging and grading. Most cases have follow-up for status and current address.

Cases pertaining to patients of age 15 years or above are registered with minimal information (this includes their address), if reported, which is the case for most participants in clinical studies.

Besides these routine analyses, the GCCR is also engaged in studies concerning public health issues, including survival analyses, regional analyses, and studies on life quality after childhood cancer.

NHL-BFM Study Center

The NHL-BFM study center is a registry with central classification for all subtypes of Non-Hodgkin Lymphoma diagnosed in children and adolescents. It is study center for cooperative multicenter therapeutic studies in Germany, Austria and Switzerland.

From 1986 to 2007, NHL-BFM collected comprehensive data on 2575 children and adolescents (age 0-18) diagnosed with NHL in Germany and enrolled into studies ALL/NHL-BFM 86, NHL-BFM 90, NHL-BFM 95, ALCL 99, B-NHL-BFM 04, EURO-LB 02

All patients were classified according to the WHO-based classification¹¹ with centralized pathologic review of more than 90-% of cases.

According to GCCR data, since 1987 over 95 % of children under 15 years and diagnosed with NHL in Germany are enrolled into NHL-BFM multicenter studies.¹²

2.3.3 Ethics and legal aspects

An affirmative vote by the Committee for research on late effects of the 'Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)' was obtained in July 2007. (Appendix 4)

Furthermore, approval by ethics committee of the faculty of medicine, JLU Giessen was obtained in August 2007. (Appendix 5)

All subjects were aware, they could quit the study at any time, without disclosure of their reason for study withdrawal. Only questionnaires with a signed consent form were evaluated. The questionnaires do not contain any identifying information about participants. The original questionnaires are stored in the 'Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Abt. Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Giessen' for 30 years. The databases are stored in the German Childhood Cancer Registry in Mainz for 30 years.

2.3.4 Development and modification of work schedule

To organize the NHL-2007 study and conduct this project, a work flow algorithm comprised of ten steps (demonstrated in figure 1) was developed. This diagram reflects all steps after successful completion of pilot study and implementation of the final version of the questionnaire.

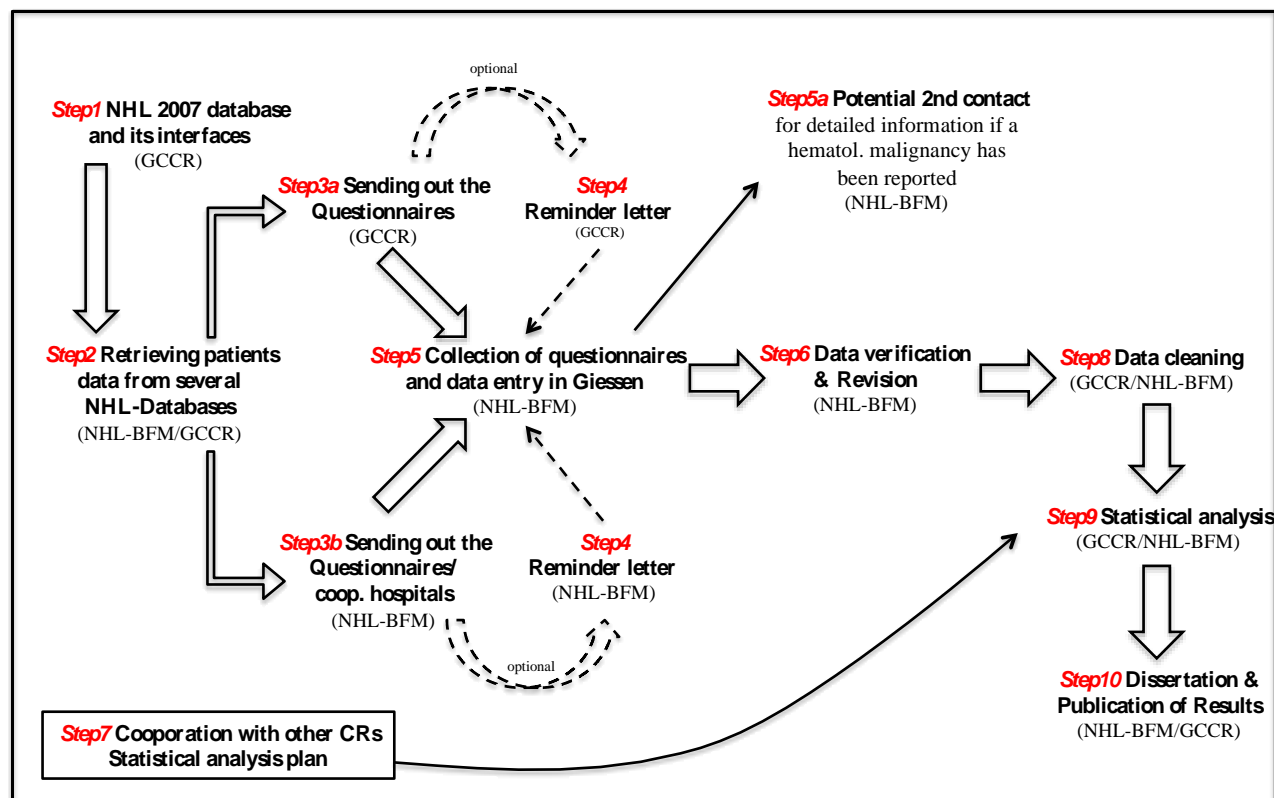


Figure 1: 10 Steps - Work flow algorithm

2.4 Development and testing of the database

Fundamental to this project was the development of a database (figure 1, 'Step1'), including all the necessary data from the NHL-BFM and GCCR data bases, as well as all data from the questionnaire. Creation of this database was realized in close cooperation with a GCCR programmer.

Over several months different database versions were developed and tested until the final 'NHL-2007' database was completed. To minimize data input oversights, the entry mask was designed nearly identical to the final study questionnaire.

The database included several primary plausibility checks, already active while data were entered. These plausibility checks guide data entry and prevent basic typographical mistakes, such as transposed digits.

When errors occur, they are immediately detected and corrected while the data are entered. The NHL-2007 database only collected data. Consequently, for the following analyses, data were transferred from the NHL-2007 database to SAS.

The database and plausibility checks were programmed in MS Access, with interfacing to the SAS program programmed in sql.

For programming and data entry, notebooks built using the 'Windows XP' and 'Windows Office 2000' platforms were created.

The following data were extracted from the NHL-databases and transferred to the 'NHL-2007' study database (figure 1, 'Step2'): gender, date of birth, date of first diagnosis, NHL subtype, immunodeficiency status and if the patient and relatives had a second malignant neoplasm (SMN), and if so, the type of SMN.

The database was programmed such that persons entering data into the NHL-2007 database were not able to access patient-related data that were extracted from the NHL-databases.

2.4.1 Data transfer into the database

Human errors cannot be extinguished completely. But to reduce the risk of accidentally hitting the wrong keys, all data entered in the NHL-2007 database was controlled and if necessary corrected by a second person to minimize entry errors

2.5 Sending out the questionnaires via GCCR

The GCCR and NHL-BFM Study Center were used as sources to contact almost all cases enrolled in NHL-BFM studies and diagnosed before the age of 16 between 1986 and 2007. Of 2679 patients that could theoretically be included, attempts were made to contact 2303 of them (Table 1). The NHL-BFM Study Center does not record addresses of patients, so that 2061 were contacted via the GCCR, with the remainder of participants contacted via the last treating hospitals coordinated by the NHL-BFM Study Center. In total, 2061 were contacted with 2574 letters via the GCCR (Table 1 and figure 1, Step 3a).

Patients and families were contacted in three large and two smaller efforts:

Table 2: Contact via GCCR

Date of contact	Number of letters
08/2008	2061
24/10/2008	357
02/12/2008	119
01/2009	14
02/2009	22

Since many letters were returned to the GCCR as undeliverable, 442 addresses were then investigated with the help of the registration offices nationwide. This explains the multiple primary contact waves.

2.5.1 Reminder letters via GCCR

1449 patients/families were contacted a second time with 1699 reminder letters (figure 1, Step 4). Reminder letters did not contain the complete study material, but a document which allowed the patient/family to request the complete study material, ask for telephone contact or ask to be removed from the study.

These reminder letters were sent out in three increments (Table 3):

Table 3: Second Contact via GCCR

Date of contact	Number of reminder-letters
12/2008	1407
01/2009	265
02/2009	27

2.6 Sending out questionnaires via study center / hospitals

The NHL-BFM Study Center contacted (former) patients/families who refused to give personal data to the GCCR or declined contact by the GCCR for any reason. Furthermore, there were other (former) patients, known to the GCCR as problematic cases, so for these patients it was decided that the NHL-BFM Study Center would be their initial contact.

The NHL-BFM Study Center does not record addresses of (former) patients. Therefore, the pediatric oncology departments of cooperating hospitals were asked to support the NHL-2007 study by mailing the questionnaire and study material to these select (former) patients/ families.

In July 2008, documents for the study were sent to the following hospitals with a request to support the NHL-2007 study (figure 1, Step 3b):

Tübingen, Freiburg, Berlin-Buch, Köln-Uni, Köln Städtisches Klinikum, Münster, Bremen, Homburg/Saar, Aachen, Dresden, Jena, Essen, Augsburg, Hannover, Dortmund, Bayreuth, Nürnberg, Kiel, Düsseldorf, Minden, Chemnitz, Datteln, Oldenburg, Berlin, Frankfurt, Saarbrücken, Mainz, Hamburg, Göttingen, Heidelberg, Nürnberg, Nürnberg Städtisches, Stuttgart, München Uni, München Harlachingen, Erlangen, Kassel, Mannheim, Bonn, Karlsruhe, Erfurt, Coburg, Trier, Halle, Krefeld, Marburg, Cottbus, Würzburg, Siegen, Ulm, Greifswald, St. Augustin, Koblenz, Wuppertal, Rostock, Ludwigshafen, Lübeck und Wiesbaden.

Study coordinators at these individual hospitals then decided which patient/family should be contacted. 108 patients were not contacted for different reasons (Table 1).

2.6.1 Reminder letters study center/hospitals

Only select of patients/families, considered problematic due to various reasons (problematic cases, missing address, refusal to be contacted by the GCCR), were contacted by the NHL-BFM Study Center.

When the reminder letters were due to be delivered, only 13-15 % of patients contacted via individual hospitals had agreed to participate in the NHL-2007 study.

In addition, some hospitals only began mailing of primary letters to patients in November/December 2008. Due to the exhaustive effort required of cooperating hospitals to contact these former patients/families, and an estimated return rate of only 15% as our projected outcome to these reminders, it was decided to discontinue reminder letters for this group.

2.7 Recontact of families with hematopoietic malignancies in relatives

All families with a family member with lymphoma or leukemia apart from the index patient were recontacted to request additional information.

These families were asked to forward a letter to the affected family member with the request to return the accurate diagnosis from their doctor and, if possible, an anonymous histology report to the study center.

The recontact also asked the families to provide information on the grandparents of the index patient. Finally, a copy of the original questionnaire was enclosed with the request to fill in any potentially missing items.

2.8 Statistical methods

(Calculated and reported by the Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics, University of Mainz)

2.8.1 Statistical plan

Primary question:

Is there an enrichment of cancer in relatives?

Secondary questions:

Is there an enrichment of childhood cancer (under the age of 15) in relatives?

Is there an enrichment of childhood NHL (under the age of 15) in relatives?

Description:

The following data was collected:

- Number of patients
- Number of parents, siblings, half-brothers and –sisters, nieces/nephews, children of the index patient, paternal and maternal aunts/uncles, and paternal and maternal cousins.
- Inquiry period
- Birth year of the family members
- Year of diagnosis (if cancer occurred in the family member)
- Year of death (if a family member died)

Categorical variables: twin, multiplets, gender, cancer, cancer type, leukemia type, lymphoma type, solid tumor type , immunodeficiency, death.

Continuous variables: year of birth, year of incidence, age at time of death, age at time of survey.

2.8.2 Standard Incidence Ratios (SIRS)

In order to evaluate the obtained data, calculations of Standardized Incidence Ratios (SIRs) were used. A SIR in this study is an estimate of the occurrence of different type of cancer in the relatives of patients with childhood NHL relative to what might be expected for the German population. For each SIR a 95 % confidence interval (CI) was calculated to determine if the observed number of cancer cases is statistically significantly different from the expected number or if the difference is just a random fluctuation.

The use of Standardized Incidence Ratios (SIRs) for data analyses allowed to comprise the time at risk of each individual mentioned in the study.

The calendar year and age of persons (in 5-year intervals) at time of the study are linked, which means that predicted number of cancer cases was calculated from person-years in 5-year spans of age.

SIRs were calculated for the relatives of all reported cases and compared to the expected number of cases using incidence data from the “Saarland Cancer Registry” founded in 1967. Data have been incomplete at the beginning of the Saarland Cancer Registry, so

that for relatives born before 1970, 1970-1975 incidence data was used to calculate their expected contribution to the observed cancer cases until their lifespan reached 1975.

This calculation was repeated for each person only until their 15th birthday. For this analysis, calculation of SIRs utilized incidence data from the German Childhood Cancer Registry using the 1980-1985 data for all earlier times.

SIRs were calculated for any cancer, leukemia, lymphoma and Hodgkin's disease, as well as for Non-Hodgkin lymphomas. SIRs for CNS, testicular cancer and pancreatic cancer were also calculated, as family histories of these cancers have been associated with childhood NHL in the literature previously.^{21,19}

95% confidence intervals were calculated assuming the Poisson distribution. (Breslow and Day 1987)

Person years at the beginning of registries were not censored to avoid any bias this censoring might have on estimation of SIRs.

To ensure a conservative estimate of SIRs, all individuals reported in questionnaires (in spite of missing data) were used for analysis. Missing data were imputed to give the most conservative estimate.

Consequently, estimated SIRs may be slightly lower than true SIRs. Missing birth-years were imputed using the index case's birth-year and adding the mean distance (birth-year index case – birth-year relative) for each type of relative. Gender was imputed using a random binomial number with the probability of male sex in the overall sample. Missing information regarding death status was considered as alive. Missing information regarding occurrence of cancer was considered as “no cancer” except in a sensitivity analysis, where it was assumed that 5% of the cases with missing cancer status information, had been diagnosed with cancer.

In sensitivity analyses, cancer cases occurring in persons with a reported immune deficiency problem were excluded. In a further analysis, index cases of Turkish descent were also excluded. The German Childhood Cancer Registry uses a method to identify persons of Turkish descent by name.²³

3. Results

3.1 Results of the Pilot Study

In total 98 questionnaires were sent out for the pilot study. Sixty of 98 sent questionnaires were completed and returned to the study center, for a return rate of 62 %. Our rate of return of 62 % and 84-86 % of items completed per person, fulfilled both goals established for the pilot study.

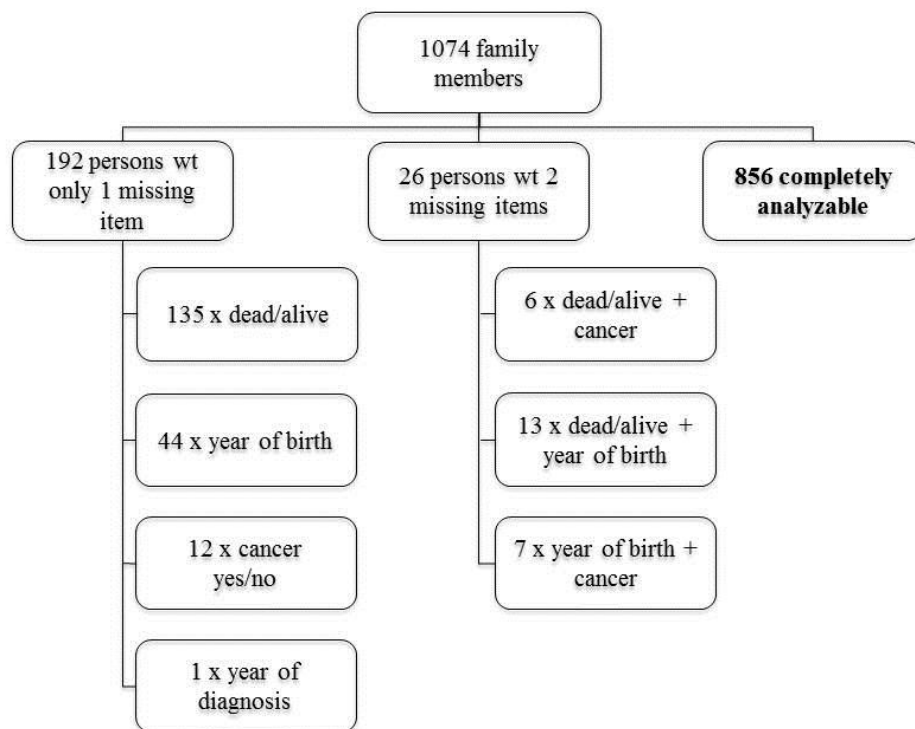


Figure 2a – Analyzability of 1074 subjects reported on 60 questionnaires (Pilot Study)

Returned questionnaires contained information on 1074 family members ($p=1074$) of (former) pediatric oncology patients. 856 persons of p were completely analyzable and with no missing items, equating to $\sim 80\%$ (79,7 %) of p (Figures 2a,b). Analyses revealed similar mistakes on several questionnaires, and these incomplete items led to a loss of 13 % (135 persons) of evaluable family members due to missing information on the status if these persons were still alive. Information about birth year was incomplete for another 44 persons (4 %). In 13 persons (1%), both year of birth and whether they

were still alive was incomplete. Information regarding if a person ever was diagnosed with cancer was incomplete for 12 persons (1%). In six persons, information about whether they had ever been diagnosed with cancer and if they were still alive were incomplete. In seven persons (1%) information about birth year and if they ever had cancer was incomplete. In one person information about the year of diagnosis of cancer was incomplete. In total, for 192 persons only one statement was left incomplete.

Information was blank for the question: 'Dead/alive' in 135/1074 persons, 'year of birth' in 44/1074 persons, 'cancer yes/no' in 12/1074 persons and 'year of diagnosis' in 1/1074 person. This equates to a completion of 84 % in cousins and 86 % in the remaining family members.

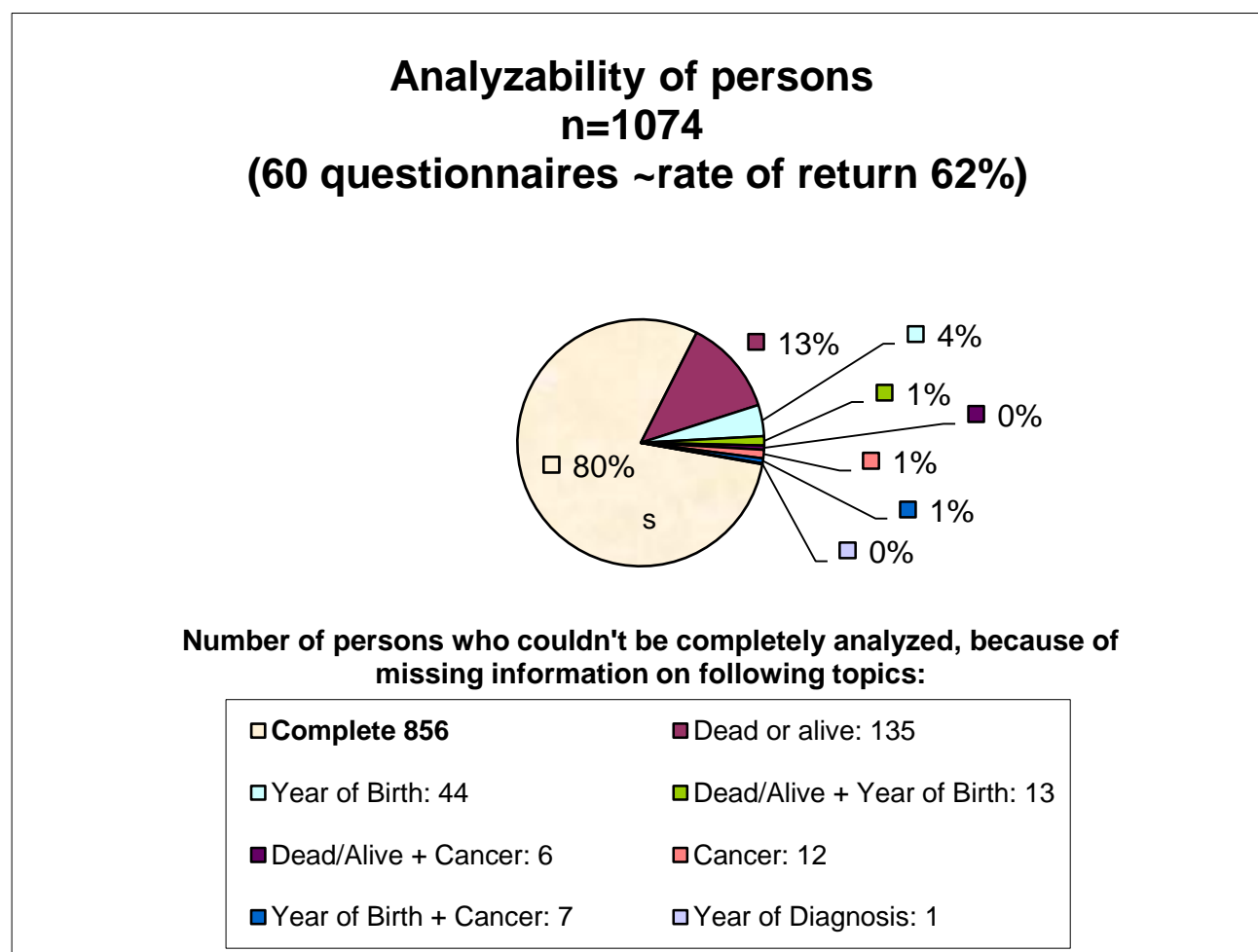


Figure 2b – Analyzability of 1074 subjects reported on 60 questionnaires (Pilot Study)

3.1.1 Discussion of pilot questionnaire results

With a return rate of 62 % the goal of 60 % return rate was achieved.

856 of 1074 persons were completely analyzable, which equates to a 79,7 % rate. For each family member, six items –for cousins seven items- required responses.

For 192 persons, only one statement was left incomplete. This represents an 84% rate of analyzable items for cousins, and 86% for all other family members.

Overall we obtained 100 % of analyzable data for 856 persons, and an additional 192 persons yielded 84% - 86% analyzable items.

This equates to analyzable data of over 80% for 1048 persons, which is approximately 97 % of the entire cohort.

The goal to achieve >80% analyzable data per person was likewise achieved.

21% of persons were incompletely analyzable. The major source of error, accounting for 13 % of persons with one or more incomplete items, was the question concerning whether the family member was still alive or had died.

Furthermore we observed that six of the 60 questionnaires accounted for a disproportionately high percentage of the entire error ratio. With regard to content, these six questionnaires were not useful for the actual study.

These six questionnaires were solely responsible for 18,5 % of incomplete answers regarding the question dead/alive, for 11,4 % of incomplete items for the year of birth and for 85 % of persons with incomplete information for the year of birth and ‘cancer yes/no.’

Had these six questionnaires been omitted from analysis, 82 % of persons were completely analyzable and the major flaw of the questionnaire, the question concerning whether persons are still alive/died, would have represented 11 %.

Therefore, a small part of the questionnaire accounted for majority of the error ratio, which thus indicates the principal weakness of the pilot questionnaire.

Following telephone interviews, it was apparent, that the question regarding whether family members were still alive was merely overlooked in many cases.

There were different reasons for incomplete responses to missing birth years. Respondents often didn’t know this information; in other cases, they felt, these dates were not important and opted to leave them out. It is challenging to categorize these individual

explanations statistically, but they definitely reveal a problem in the questionnaire's design, which was the exact purpose of the pilot study.

Of importance, not all persons who completed a questionnaire were contacted. Therefore, these answers reflect only a minority of the participants and may not be representative of the entire cohort. Part of the respondent population is of foreign ancestry, so language barriers present a potential problem for a written questionnaire. However, this possibility cannot be objectively verified or falsified.

Because the questionnaire contained too few rows for responses, especially as pertains to cousins, aggravated participants, who had to create an additional sheet and add it to the questionnaire. Accordingly, additional sheets must be looked at critically, since the respondent might be more likely to not mention all family members or might make other mistakes when drafting a self-created chart.

This unintended additional workload for the respondent might therefore be a potential further source of inaccurate responses.

In total, the pilot study was assessed to be a success. All clarified goals were achieved, and important weaknesses of the questionnaire were disclosed, which subsequently led to improvements in the finalized questionnaire used for the NHL-2007 study.

3.2 Results of the Study NHL-2007

3.2.1 Return rate

Families were contacted starting in June 2008, the last questionnaire was returned to the GCCR or NHL-BFM study center in February 2009.

2303 persons were attempted to contact. 2198 of these 2303 persons were definitely contacted (Figure3). Responses from 1004 families were received, which equals a response rate of 43.6%. In eight families the patient in question was an adopted child. 14 families replied, that cancer had never occurred in the family. Two questionnaires were excluded for double reporting in sib-pairs (one male/male, one female/female), and the double reported relatives in a cousin-pair were also excluded, leaving 979 questionnaires which reported 12630 family members (apart from the index case).

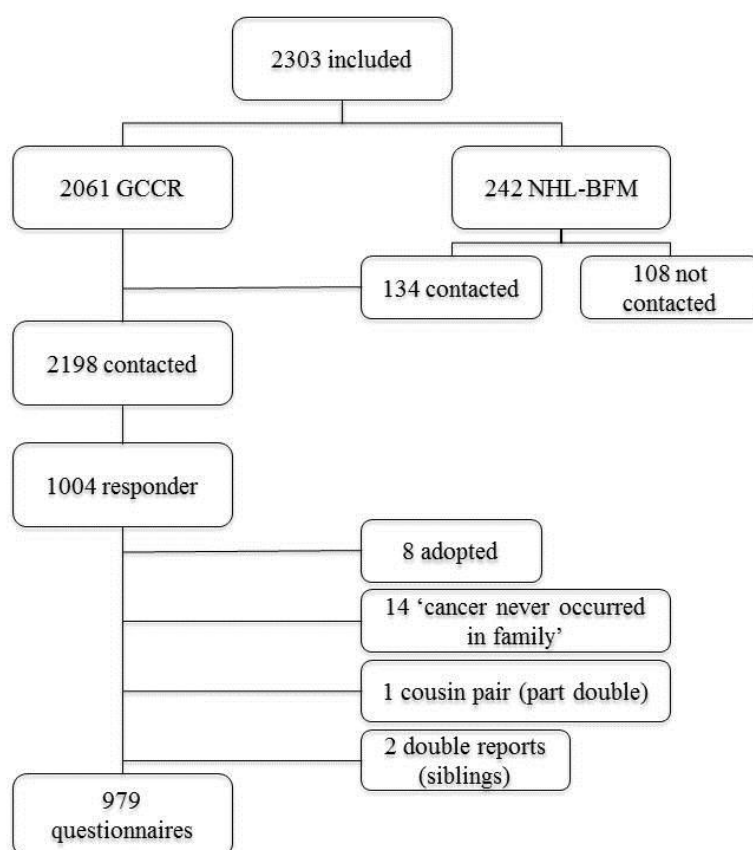


Figure 3 – Overview contact/return and number of analyzable questionnaires

36 families with another hematopoietic malignancy were re-contacted and asked for detailed information. 15 of these re-contacted families sent back grandparental information. 7 families also returned histological data; 5 families provided information on missing items of their original questionnaire.

Table 4: Responder/Non-Responder

Included	2303
Definitely contacted	2198
Responder	1004
Non-Responder	1299

Characteristics, such as age at diagnosis or sex of the index cases compared to non-responders are listed in table 5 (families with an adopted index case child or reporting no cancer in the family are not shown). Mean age at diagnosis was 9.1 years (if counted in integers, for example, '4 years' instead of 4.4 years, the mean age at diagnosis would be 8.6). Males represented 71% of cases. Deceased cases and cases of Turkish descent participated less frequently than cases where the index case was still alive or of non-Turkish descent. Parents of very young children at diagnosis (under 2 years) refused participation more often (<30%). The distribution of different NHL diagnoses was similar between responders and non-responders. Willingness to participate decreased with increasing temporal distance to the diagnosis, from 57% in more recent patients to 32% for patients diagnosed prior to 1990. In 13% of contacted families, the patient had died; in these families willingness to participate was only 27%. For a subset of cases a Turkish ethnic background was already known from a previous GCCR study.²³ In the NHL-2007 study 5.6 % of families had a Turkish background as assumed by an algorithm used on the names. Of these families, only 16% participated (likely due to difficulties understanding the questionnaire). Further details on participating families and non-responders are listed in table 5.

Baseline characteristics of non-responders are from data from the GCCR and the NHL-BFM Study Center database.

3.2.2 Evaluable Cases

Families of adopted children (where index patient was adopted) and relatives with impossible birthdates (n=2) were excluded from analysis. One reported "sibling" with cancer was excluded because he was born in the same year as the index case (and given the same first name) which was impossible given the index case's birth date in May. We also excluded a reported "child" of the index case who was listed as having been born in the same year as the index case. Presumably, in each of these two cases parents filled out the questionnaire and were confused with the family relations.

Three NHLs were double reports, as mentioned above. In these families, one randomly chosen questionnaire from the sib pair and one questionnaire from the double-reported relatives of the cousin-cousin pair were excluded.

In a sensitivity analysis, four cancer cases also reporting an immune deficiency syndrome were excluded (One NHL (XLP syndrome), two leukemia cases and one Hodgkin's disease).

For 14 families who reported, that there were no further cancer cases in their family without providing detailed family structure information, a hypothetical family using the mean number of relatives of each type of relative was imputed to those cases, accounting for a total of 13 family members each.

The mean number of relatives by type of relative is shown in table 6.

Table 5: Details of participating index cases compared to data from non-responders. Families of adopted index cases (n=8) or those reporting no cancer case without completing the questionnaire (n=14) were excluded from this analysis.

		Participating families	Non-participating	
N		1004	1299	
Age at diagnosis (years)	Mean	9.1	9.1	
	Median	9.1	9.1	
	Range	0.3-16.0	0.2-16.0	
Age at participation (years)	Mean	19.2	n.a.	
	Median	19.2		
	Range	4.8-37.3		
Turkish descent		18 (2.1%)	92 (8.3%)	
	unknown	127	188	
Sex	M	691 (70.6%)	969 (74.4%)	
	F	288 (29.4%)	334 (25.6%)	
Diagnosis index case	T-LBL	150 (15.3%)	210 (9.1%)	
	precursor B-LBL	56 (5.7%)	56 (4.3%)	
	Burkitt	324 (33.2%)	441 (33.8%)	
	B-ALL	81 (8.3%)	142 (10.9%)	
	PMBL	15 (1.5%)	17 (1.3%)	
	CB	93 (9.5%)	102 (7.8%)	
	ALCL (nfc)	12 (1.2%)	19 (1.5%)	
	ALCL-0	34 (3.5%)	52 (4.0%)	
	ALCL-T	75 (7.7%)	71 (5.5%)	
	Other specific NHL	6 (0.6%)	7 (0.5%)	
	B-NHL (nfc)	29 (3.0%)*	49 (3.8%)	
	Other NHL (nfc)	129 (12.8%)	133 (10,2%)	
Index case deceased		83 (8.5%)	213 (16.4%)	

(T-LBL= T-cell lymphoblastic lymphoma, B-LBL= B-cell lymphoblastic lymphoma; B-ALL=B-cell acute lymphoblastic leukemia, PMBL= Primary mediastinal B-cell lymphoma, CB=Centroblastic lymphoma, ALCL=Anaplastic large cell lymphoma, nfc= not further classified)

Table 6: Number of reported relatives of 979evaluable index NHL patients

	<i>Number</i>	<i>Mean</i>	<i>Median</i>	<i>Range</i>	<i>Median age at study (Range)</i>
Total number of relatives	12630	12.9	11	2-76	33 (0-87) N=10071
Parents	1953	2	2	2-2	48 (22-79) N=1709
Siblings	1401	1.4	1	0-6	20 (0-46) N=1243
Nieces and Nephews	220	0.2	0	0-10	4 (0-36) N=195)
Children	51	0.1	0	0-3	3 (0-13) N=47
Maternal aunts and uncles (mother's siblings)	1865	1.9	2	0-9	48 (0-78) N=1477
Paternal aunts and uncles (father's siblings)	1772	1.8	1	0-13	49 (0-88)
Maternal Cousins	2810	2.8	2	0-38	21 (0-54) N=2139
Paternal Cousins	2558	2.6	2	0-37	21 (0-60) N=1877

3.2.3 Reported cancer cases in Relatives of all ages

In total 306 family members with any kind of cancer were reported from 12630 relatives (table 7). When comparing total cancer cases in relatives observed to the number of expected, there were actually fewer cases seen than expected.

A slight rise in SIR of leukemia and lymphoma was observed (48 observed versus 39.2 expected cases; SIR 1.22, 95 % CI 0.9-1.62). When considering leukemias and Hodgkin lymphomas only, slightly higher rates were also seen (33 compared to 26.2 expected

cases; SIR 1.26 95 % CI 0.87-1.77). No significant clustering of NHL was seen (SIR 1.14, 95% CI 0.64-1.87).

Since Rudant et al²¹ reported higher SIRs for testicular and pancreatic cancers in relatives of children with NHL, SIRs for these entities were also calculated. The NHL-2007 study did not confirm this finding for testicular cancer, but did show an increased incidence of pancreatic cancer.

Table 7: Expected and observed cases in 1-3 degree relatives of childhood NHL cases

	Expected # of cases	Observed # of cases	SIR	95% CI
Total cancers	363.3	306	0.84	0.75-0.94
Leukemias and lymphoma	39.4	48	1.22	0.90-1.62
Leukemia and hodgkin lymphoma	26.2	33	1.26	0.87-1.77
NHL	13.2	15	1.14	0.64-1.87
Testicular cancer	15.7	16	1.02	0.58-1.66
Pancreatic cancer	4.4	8	1.82	0.78-3.58
CNS	14.0	25	1.78	1.15-2.63
CNS and peripheral nervous system	15.6	25	1.60	1.04-2.37

Table 7a: Expected and observed cases and SIRs after removal of relatives of cases with known immunodeficiency

	Expected # of cases	Observed # of cases	SIR	95% CI
Total cancers	363.3	302	0.83	0.74-0.93
Leukemia and lymphoma	39.4	44	1.12	0.81-1.50
Leukemia and hodgkin lymphoma	26.2	30	1.15	0.77-1.64
NHL	13.2	14	1.06	0.58-1.78

Table 8: Expected and observed cases and SIRs in relatives under 15 years of age

	Expected # of cases	Observed # of cases	SIR	95% CI
Total Cancers in relatives <15	21.7	28	1.29	0.86-1.87
Leukemia and lymphoma in relatives <15	9.8	14	1.43	0.78-2.39
Leukemia and hodgkin lymphoma in relatives <15	8.5	8	0.94	0.41-1.86
NHL in relatives <15	1.3	6	4.50	1.65-9.80
CNS in relatives <15	2.7	10	3.75	1.80-6.90

Table 8a: Expected and observed cases and SIRs in relatives below the age of 15 without cases with known immunodeficiency

	Expected number of cases	Observed number of cases	SIR	95% confidence interval
Total Cancers in relatives <15	21.7	26	1.20	0.78-1.76
Leukemia and lymphoma in relatives <15	9.8	12	1.22	0.63-2.13
Leukemia and hodgkin lymphoma in relatives <15	8.5	7	0.82	0.33-1.70
NHL in relatives <15	1.3	5	3.75	1.22-8.75

3.2.4 Cancers reported in relatives below the age of 15 at diagnosis

However, the outcome was quite different, if only age 0-14 relatives are considered. Strikingly, many NHL cases in relatives occurred at a very early age. The SIR for NHL up to age of 14 was marked increased (4.50 95% CI 1.65-9.80). Excluding the case with known XLP (as a known heritable cause) SIR remained high (3.75, 95% CI: 1.22-8.75). The increased SIRs observed in this age group for total cancer overall and leukemia and lymphoma derived from the high number of NHL cases. SIRs were calculated, after removal of cases with reported immune deficiency syndrome or XLP. Numbers are given in tables 7a and 8a.

Except for the high number of NHL cases, the other diagnoses showed a typical distribution of childhood cancers. (Figure 4) The female/male ratio was 1:1, and NHL subtypes were represented in the index cases at about the same frequency as in the entire sample. Only a higher percentage of Turkish descent was observed compared to the rate in all participating families. Additional details are listed in table 9.

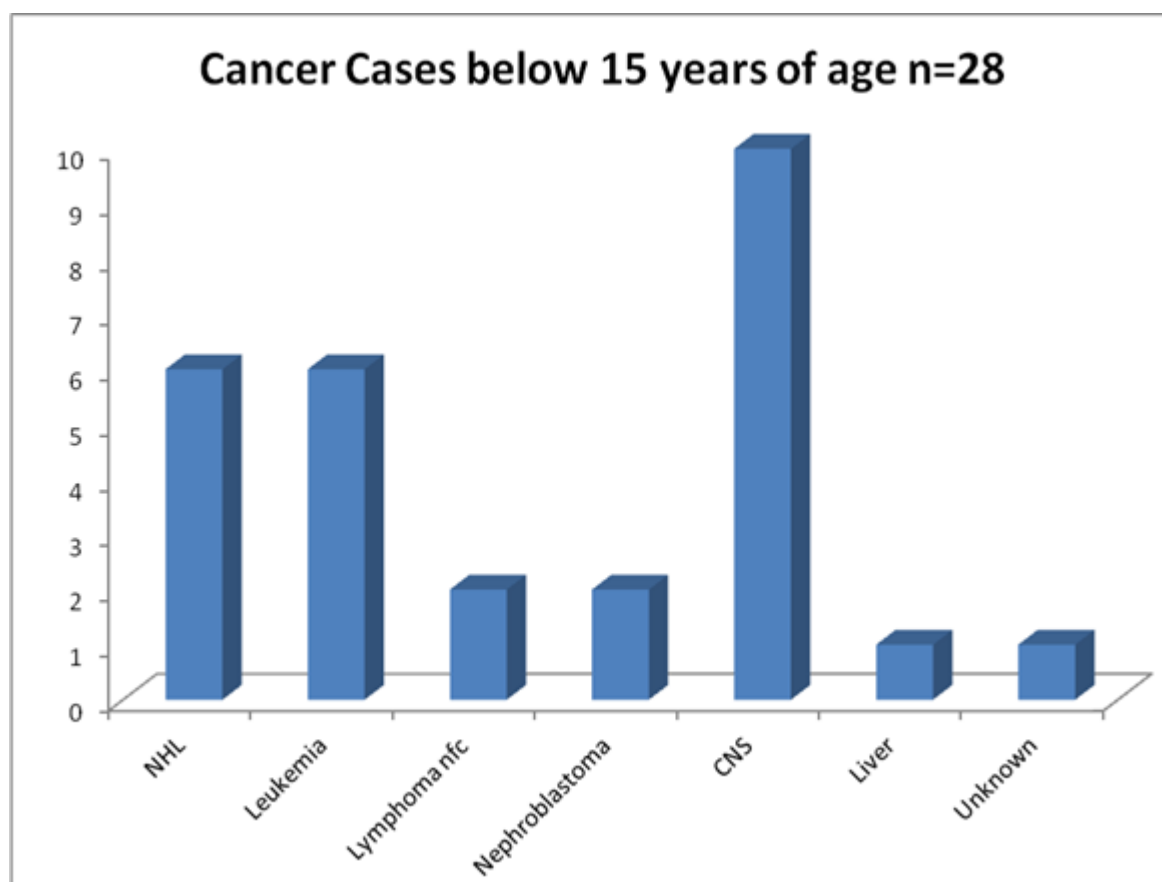


Figure 4: Observed Cancer cases below 15 years of age n=28

Table 9: Description of overall cancer cases in relatives below 15 years of age (n=28)

Gender of relative with childhood cancer	M	14
	F	14
Type of tumor in relative with childhood cancer	NHL	6 (21%)
	Leukemia	6 (21%)
	Lymphoma (nfc)	2 (7%)
	Wilms/Nephroblastoma	2 (7%)
	CNS	10 (36%)
	Liver	1
	Unknown	1
Relatives age at diagnosis	Mean	5.8
	Median	4
		1 missing (birthyear 2002)
Relation to index case	Sibling	6
	Maternal aunt	4
	Paternal aunt	3
	Maternal cousin	10
	Paternal cousin	5
Age at diagnosis of index case	Mean	8.7
	Median	7
Turkish descent in index case		3/23=12% 5 missing information
Gender of index case	M	21 (75%)
	F	7 (25%)
NHL Type in index case	T-LBL	4 (14%)
	precursor B-LBL	2 (7%)
	Burkitt+B-ALL	12 (43 %)
	PMLBL	1
	CB	3 (11%)
	ALCL	3 (11%)
	other spec. NHL	1
	B-NHL (nfc)	2 (7%)

(PMLBL=Primary mediastinal large B-cell lymphoma)

3.2.5 Reported NHL cases

Fifteen NHL cases were reported in relatives of all age groups. The mean age of diagnosis of NHL in relatives was 29.1 (median 33.5) years. The mean age of diagnosis for index cases was 9.6 (median 10), which is comparable to the entire sample (mean 9.1, median 9 years). Two affected sib-pairs (one male/male, one female/female), 3 cousin/cousin pairs (2 male/male, 1 female/male, 2 maternal, 1 paternal) and two father-son pairs, in addition to 8 affected aunts/uncles (5 paternal) were reported. 8 pairs were sex concordant, with 7 of these male/male. One affected male sib pair was reported to have XLP syndrome. No NHL subtype was clearly over-represented in index cases. A diagnosis of CB occurred more often in index cases than in the entire sample [3/15 (20.0%) compared to 9.5% in the overall sample], but the difference was not statistically significant. The percentage of male index cases was 80%, and slightly higher than in the 70.6% male predominance of the entire cohort.

Table 10: Diagnosis in index cases of families with second NHL cases (n=15)

Diagnosis index case	T-LBL	2 (13.3 %)
	precursor B-LBL	0 (0%)
	Burkitt	3 (20%)
	B-ALL	2 (13.3 %)
	PMBL	0 (0%)
	CB	3 (20%)
	ALCL nfc	2 (13.3 %)
	ALCL-T	0 (0 %)
	other spec. NHL	1 (6.7 %)
	B-NHL (nfc)	2 (13.3 %)

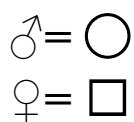
Table 11: Details of potential familial NHL cases (double reported pairs removed)

	Age of relative at diagnosis	Sex relative	Sex index case	Type of relative	Subtype relative	Subtype (index case)
Case 1	2	M	M	Brother	Burkitt	B-NHL (nfc)
Case 2	11	F	F	Sister	CB	Burkitt
Case 3	4	M	M	Paternal cousin	T-LBL	T-LBL
Case 4	11	M	M	Maternal uncle	NHL (nfc)	B-NHL (nfc)
Case 5	49	M	M	Father	MCL	ALCL (nfc)
Case 6	51	M	F	Paternal uncle	FL grade II-III	B-ALL
Case 7	5	F	M	Paternal aunt	NHL (nfc)	NHL (nfc)
Case 8	52	F	M	Paternal aunt	FL grade IIIa	ALCL
Case 9	62	M	M	Father	FL grade II	Burkitt
Case 10	Missing	F	M	Maternal aunt	NHL (nfc)	CB
Case 11	38	M	F	Maternal cousin	NHL (nfc)	Burkitt
Case 12	47	M	M	Paternal uncle	T-NHL	CB
Case 13	35	M	M	Maternal uncle	ALCL t(2;5)	T-LBL
Case 14	32	F	M	Paternal aunt	CB	CB
Case 15	8	M	M	Maternal cousin	B-NHL (nfc)	B-ALL

(MCL=Mantle cell lymphoma, FL=Follicular lymphoma)

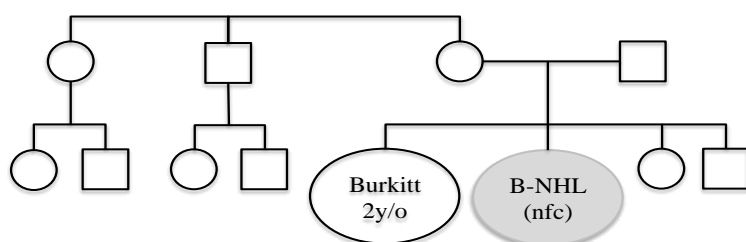
3.2.6 Diagrams of the 15 reported NHL cases in relatives

The next section will visualize the genealogy of families with a family member with non-Hodgkin-lymphoma apart from the index patient. The index patient is labeled grey. Female family members are diagramed in squares, male family members are diagramed as circles:



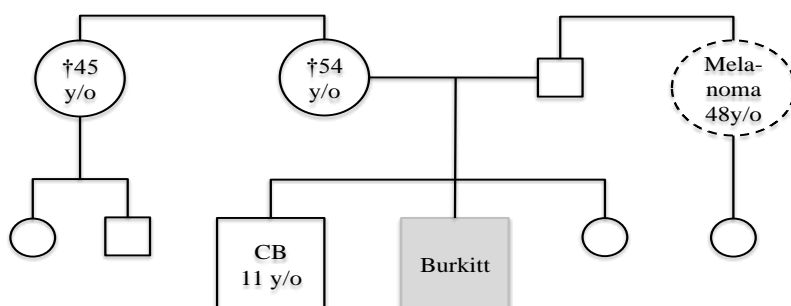
All maternal relatives are found to the right of the index patient, the paternal relatives to the left.

Case 1

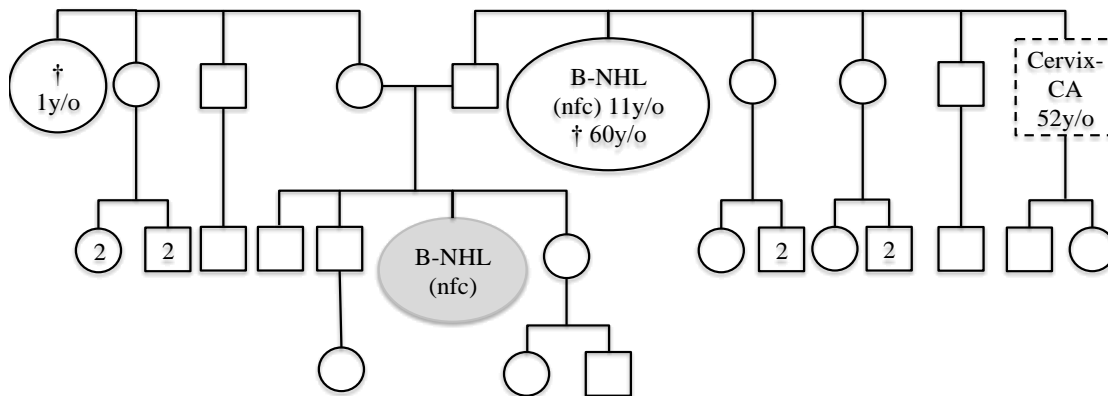


Children	Siblings (3)	Nieces/ Nephews	Maternal Aunts/ Uncles	Maternal Cousins	Paternal Aunts/ Uncles (2)	Paternal Cousins(4)
None	2 Brothers One Burkitt, 2y/o	None	None	None	1 Uncle	1 M Cousin 1 F Cousin
	1 Sister				1 Aunt	1 M Cousin 1 F Cousin

Case 2

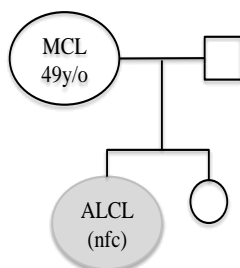


Case 4



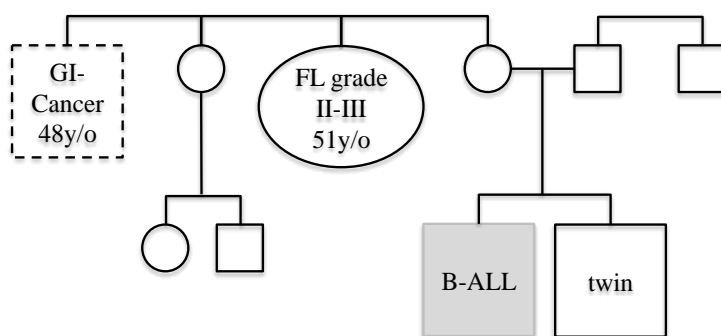
Children	Siblings (3)	Nieces/ Nephews (3)	Maternal Aunts/ Uncles (5)	Maternal Cousins (9)	Paternal Aunts/ Uncles (3)	Paternal Cousins (5)
None	2 Sisters	1 Nephew	Uncle1 B-NHL (nfc) 11 y/o † 60 y/o	none	Uncle1	2 Cousins (m) 2 Cousins (f)
	1 Brother	1 Niece 1 Nephew	Uncle2	1 Cousin (m) 2 Cousins (f)	Uncle2 † 1 y/o	None
			Uncle3	1 Cousin (m) 2 Cousins (f)	Aunt1	1 Cousin (f)
			Aunt1 Cervix- Ca 52 y/o	1 Cousin (m) 1 Cousin (f)		
			Aunt2	1 Cousin (f)		

Case 5



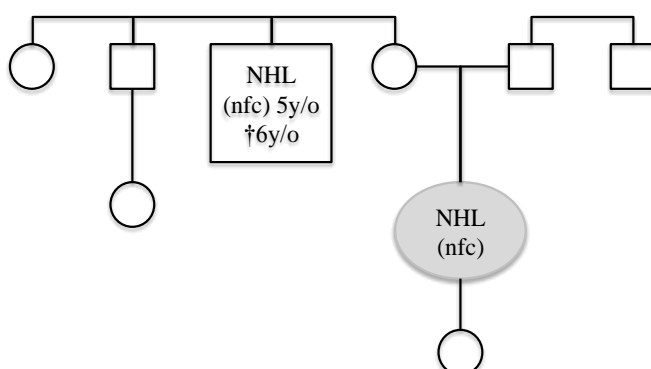
Children	Siblings (3)	Nieces/ Nephews	Maternal Aunts/ Uncles	Maternal Cousins	Paternal Aunts/ Uncles	Paternal Cousins
None	1 Brother	None	None	None	None	None

Case 6



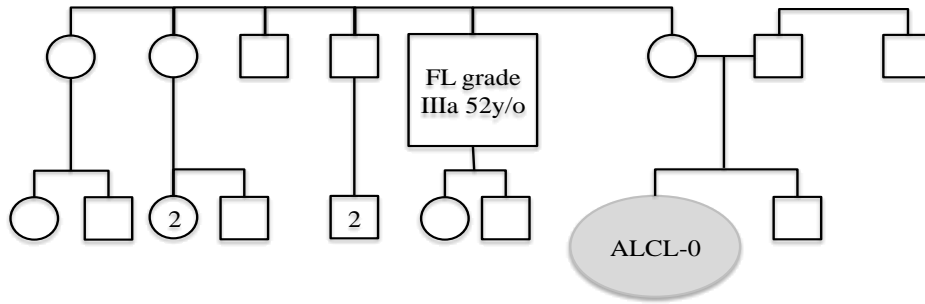
Children	Siblings	Nieces/ Nephews	Maternal Aunts/ Uncles (1)	Maternal Cousins	Paternal Aunts/ Uncles (3)	Paternal Cousins
None	1 Sister (twin)	None	Aunt1	None	Aunt1 GI-Cancer 48 y/o	None
					Uncle1	1 Cousin (m) 1 Cousin (f)
					Uncle2 51 y/o FL grade II- III	None

Case 7



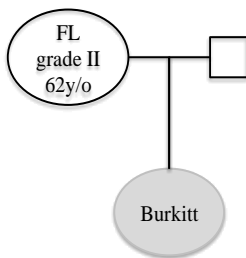
Children	Siblings	Nieces/ Nephews	Maternal Aunts/ Uncles	Maternal Cousins	Paternal Aunts/ Uncles	Paternal Cousins
1 Son	None	None	Aunt1	None	Aunt1 NHL (nfc) 5 y/o † 6 y/o	None
					Uncle1	None
					Aunt2	1 Cousin (m)

Case 8



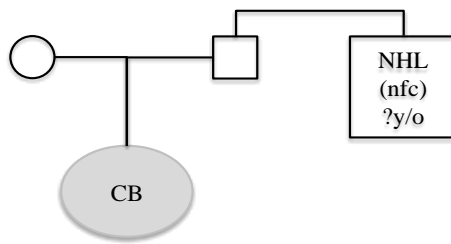
Children	Siblings	Nieces/ Nephews	Maternal Aunts/ Uncles (1)	Maternal Cousins	Paternal Aunts/ Un- cles (5)	Paternal Cousins (9)
None	1 Sister	None	Aunt1	None	Aunt1 FL grade IIIa 52 y/o	1 Cousin (m) 1 Cousin (f)
					Uncle1	1 Cousin (m) 1 Cousin (f)
					Uncle2	2 Cousins (m) 1 Cousin (f)
					Aunt2	2 Cousins (f)
					Aunt3	None

Case 9



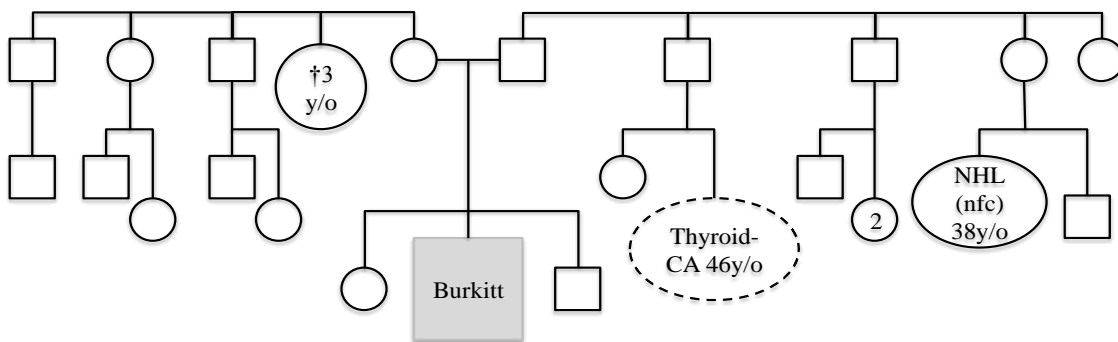
Children	Siblings	Nieces/ Nephews	Maternal Aunts/ Uncles	Maternal Cousins	Paternal Aunts/ Uncles	Paternal Cousins
None	None	None	None	None	None	None

Case 10



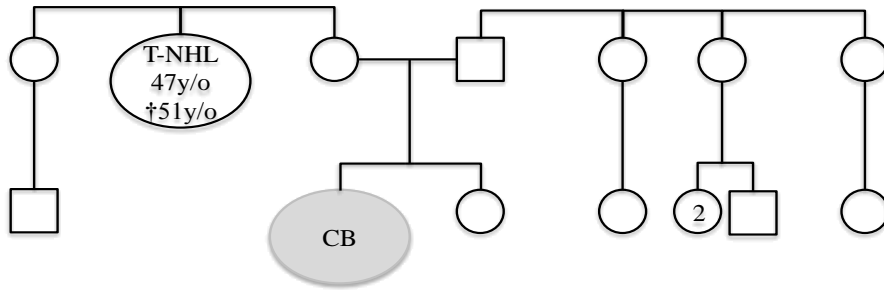
Children	Siblings	Nieces/ Nephews	Maternal Aunts/ Uncles	Maternal Cousins	Paternal Aunts/ Uncles	Paternal Cousins
None	None	None	Aunt1 NHL (nfc) (? y/o)	None	None	None

Case 11



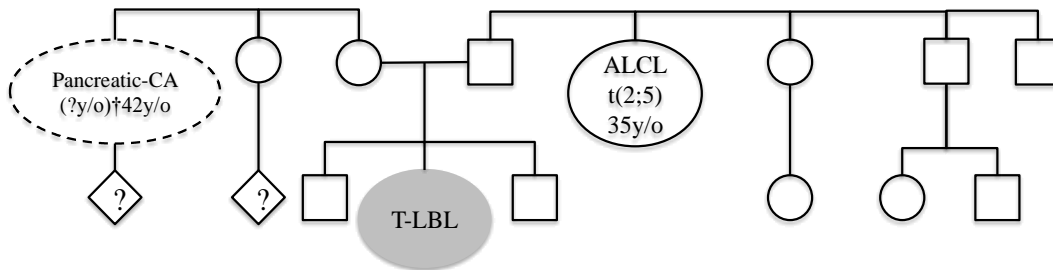
Children	Siblings	Nieces/ Nephews	Maternal Aunts/ Uncles (4)	Maternal Cousins (7)	Paternal Aunts/ Uncles (4)	Paternal Cousins (5)
none	1 Brother	None	Aunt1	2 Cousins (m) One of them w Thyroid-Ca 46 y/o	Uncle1 † 3 y/o	None
	1 Sister	None	Aunt2	Cousins 2 (m) Cousin 1 (f)	Aunt1	1 Cousin (m) 1 Cousin (f)
			Uncle1	1 Cousin (m) Burkitt 38 y/o 1 Cousin (f)	Aunt2	1 Cousin (f)
			Uncle2	None	Uncle2	1 Cousin (m) 1 Cousin (f)

Case 12



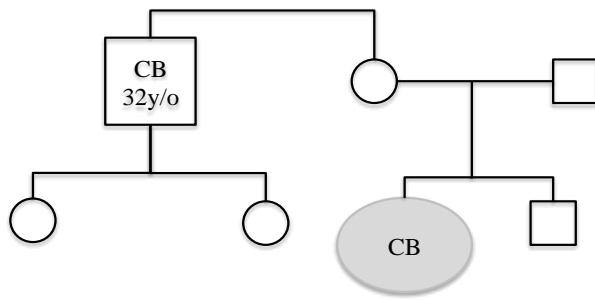
Children	Siblings (1)	Nieces/ Nephews	Maternal Aunts/ Uncles (3)	Maternal Cousins (5)	Paternal Aunts/ Uncles (2)	Paternal Cousins (1)
None	1 Brother	None	Uncle1	Cousin 1 (m)	Uncle1 T- NHL 47 y/o † 51 y/o	None
			Uncle2	2 Cousins (m) 1 Cousin (f)	Uncle2	1 Cousin (f)
			Uncle3	1 Cousin (m)		

Case 13



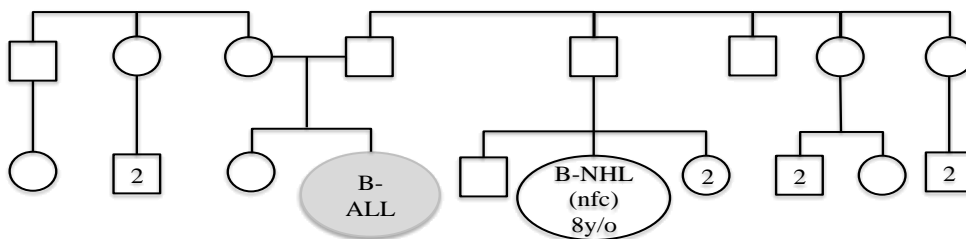
Children	Siblings (2)	Nieces/ Nephews	Maternal Aunts/ Uncles (4)	Maternal Cousins (3)	Paternal Aunts/ Un- cles (2)	Paternal Cousins (?)
None	2 Sisters	None	Uncle1 ALCL 35y/o	none	Uncle1 Pan- creatic-Ca (? y/o) , † 42 y/o	unknown
			Uncle2	1 Cousin (m)	Uncle2	unknown
			Aunt1	1 Cousin (m) 1 Cousin (f)		
			Aunt2	none		

Case 14



Children	Siblings (1)	Nieces/ Nephews	Maternal Aunts/ Uncles	Maternal Cousins	Paternal Aunts/ Uncles (1)	Paternal Cousins (2)
None	1 Sister	None	None	None	Aunt1 CB 32 y/o	2 Cousins (m)

Case 15



Children	Siblings (1)	Nieces/ Nephews	Maternal Aunts/ Uncles (4)	Maternal Cousins (9)	Paternal Aunts/ Uncles (2)	Paternal Cousins (3)
None	1 Brother	None	Aunt1	3 Cousins (m) One of them: B-ALL 8 y/o 1 Cousin (f)	Uncle1	2 Cousins (f)
			Uncle1	1 Cousin (m) 2 Cousins (f)	Aunt1	1 Cousin (m)
			Uncle2	2 Cousins (f)		
			Aunt2	None		

♂ = ○
♀ = □

4. Discussion

Several studies implicate, that there might be a familial predisposition for NHL in childhood.^{4,16,29} However, these studies comprised only small numbers of childhood NHL patients. The NHL-BFM study center has a large collection of >2500 patients and seems to be in a position to serve as professional basis to pursue the question of whether there is a familial clustering in (German) childhood NHL cases.

2303 persons were attempted to contact, of whom 2198 were definitely contacted. Responses from 1004 families were received, which equals a response rate of 43.6 %.

Response rate

The response rate of 43.6 % was lower than expected based on the results of the pilot study, which had a return rate of 62 %. Two factors could account for this discrepancy: A first difference could derive from the cohort. The pilot study comprised patients all treated at the same hospital, which then contacted them later on.

In contrast, the NHL-2007 study was conducted nationwide, so the majority of participants were contacted by a third party, the GCCR.

A second difference is that in the pilot study, index patients were treated for any childhood cancer type, but in the NHL-2007 study all index patients were childhood NHL patients.

Responders/ Non-responders

The participation rate of 43.6% is impressive when considering the time span since diagnosis, the complexity of patients contacted and the extent of the questionnaire required by the NHL-2007 study. Cummings et al (2001) reported, that the average response rate for mailed surveys containing over 1000 observations is approximately 52%.⁶ Our analysis of non-responders showed a similar distribution of specific NHL diagnoses in responders and non-responders (Table 5). Rather, likelihood of participation decreased with increasing temporal distance from the diagnosis, from 57% in recent patients to 32% in patients diagnosed prior to 1990.

Families of deceased cases and cases of Turkish descent participated less frequently than families where the index case was still alive or of non-Turkish descent. Parents of

children who were very young at diagnosis (<2 years) refused participation more often (<30% participation). In 13% of contacted families, the index patient had died before this study; perhaps not surprisingly, in these families participation was only 27%. A subset of cases was known to be of Turkish descent from a previous GCCR study. In the NHL-2007 study 5.6% of families were Turkish. Of these families, only 16% participated. This low response rate likely relates to difficulty understanding the lengthy questionnaire. This same problem was noted in the pilot study. During the pilot study's telephone interviews, language problems were frequently encountered with Turkish families, although this was not quantified.

Questionnaires reported information

979 questionnaires reporting data pertaining to 12630 family members were used for analysis. 36 families with at least one hematopoietic malignancy in relatives were re-contacted for additional detailed information.

The nature of a mailed survey is that data is self-reported, so these data cannot be confirmed. Hence, there is a possible under – or over-reporting bias.

In total, 306 of 12630 relatives had a cancer diagnosis, which is slightly less than expected [SIR of 0.84 (0.75-94)]. These data give the impression, that there was no over-reporting in the NHL-2007 study.

It would rather seem as if there might have been under-reporting. If 5% of persons reported as “don't know if they have/had cancer” and 5% of those with missing cancer information ($n=179+262=441$) actually had been diagnosed with cancer, 22 additional cases would have been tabulated, giving an SIR of 0.90 (0.81-1.01).

Slightly elevated SIRs for leukemia and lymphoma were observed (SIR 1.22, 95% CI 0.9-1.62) and considering leukemia and Hodgkin lymphoma only (SIR 1.26, 95% CI 0.87-1.77). No general clustering for NHL was seen (SIR=1.14 0.64-1.87), and there were no excess malignancies in the entire cohort.

However, an analysis considering exclusively cancer in relatives diagnosed before the age of 15 showed a very high SIR for NHL (4.5, 95% CI 1.65-9.80) and CNS tumors (SIR 3.75, 95% CI 1.80-6.90). This result remained significant even after excluding the one case with known XLP immune deficiency (SIR 3.75 95%, CI 1.22-8.75).

Both a history of childhood NHL and CNS tumors <15 years of age showed a statistically significant association with childhood NHL.

This clustering is a very important finding and supports the idea of a familial predisposition for NHL in childhood -which not only arose in the NHL-BFM study center after several single case observations have been made- but was also implicated in several international studies^{4,16,29}.

Rudant et al (2007)²¹ found a significant link between childhood NHL and pancreatic cancer (SIR 1.82, 95% CI 0.78-3.58). Our study confirmed that observation, but Rudant et al also reported an association of childhood NHL and testicular cancer, which our data do not support (SIR 1.02, 95 % CI 0.58-1.66).

One of the goals of the NHL-2007 study was to identify high risk groups and discern whether there are different cancer risks for different NHL subtypes.

Due to the relatively small number of cases in the NHL-2007 study it was not possible to obtain a definitive conclusion on this question. In our cohort, no clustering was seen. Since NHL is an extreme heterogeneous group of lymphoid malignancies a larger cohort would be needed to have representative numbers for the different subtypes.

Nonetheless, our data give a profound basis for more calculations than we have done by now. Some studies for example calculated relative risks for different family members.^{4,27,28}

Calculations whether enrichments of overall cancer/lymphoma/leukemia/solid tumor rates occur in siblings, parents, nieces/nephews, aunts/uncles and cousins of index cases, respectively are already planned.

Choice of Cancer Registries

Our choice of cancer incidence rates for comparison also merits consideration. Germany does not have a family-cancer registry, so that conditions are not comparable to conditions in Sweden for example, which has a nation-wide family-cancer database, including all Swedes since 1932.⁹ The Saarland cancer registry was founded in 1967. For the NHL-2007 study, data beginning in 1975 from the Saarland registry was used for calculating the SIRs as well as data from the GCCR. There are no other representative German registries that could have been used instead.

5. Summary

In Germany, NHL are the third most common cancer in children. Although significant progress has been made in the treatment of childhood NHL, the majority of etiological factors of NHL and its subtypes remain unclear. The NHL-2007 study aimed to determine if there is an excess of malignancies, especially lymphoid malignancies in relatives of childhood NHL patients for the entire group, as well as for distinct biological subgroups of childhood NHL.

In the NHL-2007 study included participants were former patients with NHL in childhood (ages 0-15) who were treated in cooperative, multicenter study groups between 1986 and 2007 in Germany.

To retrieve data from families of former patients with childhood NHL, a special questionnaire was developed and tested in a pilot study including 98 families with a child who had a cancer diagnosis between 1981 and 2006. The pilot study, containing information on 1074 family members disclosed weaknesses of the questionnaire, which subsequently led to improvements in the finalized questionnaire used for the NHL-2007 study.

In the following a database was developed in cooperation with the GCCR. This database included all necessary data from the NHL-BFM and GCCR data bases, as well as all data from the questionnaire.

After the implementation of the basic prerequisites the logistical requirements were fathomed. The majority of participants were contacted via the GCCR. A smaller, selected part was contacted by the NHL-BFM study center via cooperating hospitals nationwide.

In the NHL-2007 study 2303 persons were attempted to contact, of whom 2198 were definitely contacted. 1449 patients/families who didn't reply after the first contact, were contacted a second time with 1699 reminder letters.

Responses from 1004 families were received, from which 979 questionnaires reporting data pertaining to 12630 family members were used for analysis. 36 families with a second hematopoietic malignancy were re-contacted for additional detailed information.

The observed numbers of cancer cases have been compared to the expected ones giving standardized incidence ratios. The expected numbers were calculated using the cancer registry of the Saarland and the data from the German Childhood cancer registry.

In total, 306 of 12630 relatives had a cancer diagnosis, which is slightly less than expected (SIR 0.84 95% CI 0.75-94). Slightly elevated SIRs for leukemia and lymphoma were observed (SIR 1.22, 95% CI 0.9-1.62) and considering leukemia and Hodgkin lymphoma only (SIR 1.26, 95% CI 0.87-1.77). No general clustering for NHL was seen (SIR=1.14 0.64-1.87), and there were no excess malignancies in the entire cohort.

However, an enrichment of childhood NHL and childhood CNS tumors were reported. Both a history of childhood NHL (< 15 years old) (SIR 3.75 95%, CI 1.22-8.75) and CNS tumors <15 years of age (SIR 3.75, 95% CI 1.80-6.90) showed a statistically significant association with childhood NHL.

Our data did also show an increased incidence of pancreatic cancer (SIR 1.82, 95% CI 0.78-3.58).

One of the goals of the NHL-2007 study was to identify high risk groups and discern whether there are different cancer risks for different NHL subtypes.

Due to the relatively small number of cases in the NHL-2007 study it was not possible to obtain a definitive conclusion on the NHL subgroup question. In our small cohort, no clustering was seen. Based on our results, we recommend further studies encompassing a greater number of subjects to evaluate whether different NHL subtypes show individual risk associations. For Germany, we could only recommend collecting data over time, since our cohort already comprised all possible subjects up to age 15 with childhood NHL registered nationwide since 1986. Another possibility may be to design a meta-analysis, to evaluate individual risk associations for different NHL subtypes.

Last but not least, it should also be noted that the collected data from the NHL-2007 study has potential utility in further evaluations. We plan, for example, to calculate relative risks for different kind of cancers for the first to third degree family members of NHL childhood patients, respectively.

Besides a wide range of calculations that can be done with the reported data, the NHL-2007 study has a database pertaining data to 12630 relatives. It can be used to identify subjects with specific characteristics for further studies, p.e. the NHL-2007 study identified 36 families with a second hematopoietic malignancy, who could as a cohort be a valid basis for a more profound study.

We could confirm a significant enrichment of childhood NHL and childhood CNS tumors. Data pertaining to 12630 relatives have been collected and will build a profound basis for further studies.

6. Zusammenfassung

Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) sind in Deutschland die dritthäufigste maligne Erkrankung im Kindesalter. Während die Medizin einen bedeutenden Fortschritt bei der Behandlung von NHL im Kindesalter verzeichnet, sind nur wenig Forschungsergebnisse mit Bezug auf die Ätiologie des NHL und seinen Subtypen bekannt.

In die NHL-2007 Studie wurden alle (ehemaligen) Patienten eingeschlossen, die an NHL im Kindesalter erkrankt waren (Altersspanne 0-15) und in den multizentrischen Behandlungsstudien von 1986 bis 2007 in Deutschland behandelt worden sind.

Für die NHL-2007 Studie wurde ein eigens angefertigter Fragebogen entwickelt und in einer Pilotstudie getestet. Entsprechend der Ergebnisse der Pilotstudie wurde der Fragebogen für die NHL-2007 Studie optimiert und eine passende Datenbank programmiert.

Es wurde für 2303 Personen ein Kontaktversuch gestartet, von denen 2198 tatsächlich kontaktiert werden konnten. Von den 1004 Personen die geantwortet haben, konnten 979 Fragebögen ausgewertet werden. Es wurden Informationen zu 12630 Familienmitgliedern dokumentiert und analysiert. Es kristallisierten sich 36 Familien heraus, in denen eine weitere Person an einer hämatologischen Krebserkrankung erkrankt war. Diese Familien wurden noch einmal kontaktiert um detaillierte Informationen bzgl. dieses Familienmitglieds zu erhalten.

Es wurden Standard Incidence Ratios (SIRs) berechnet um erwartete und tatsächlich aufgetretene Anzahl von Krebserkrankungen zu vergleichen.

Insgesamt wurde bei 306 von 12630 Familienmitgliedern eine Krebsdiagnose dokumentiert, was etwas geringer ist als in der berechneten Vergleichsgruppe. Es fanden sich leicht erhöhte SIRs für Leukämien und Lymphome sowie für Leukämien und Hodgkin-Lymphome. Es trat keine Häufung von Non-Hodgkin-Lymphomen auf.

Es zeigte sich allerdings eine Häufung von NHL und ZNS-Tumoren im Kindesalter:

Sowohl NHL im Kindesalter (<15 Jahre) (SIR 3.75 95%, CI 1.22-8.75) als auch ZNS-Tumoren im Kindesalter (<15 Jahre) (SIR 3.75, 95% CI 1.80-6.90) zeigten eine statistisch signifikante Assoziation zu NHL-Erkrankungen im Kindesalter.

Unsere Daten zeigten zusätzlich ein erhöhtes Auftreten von Pankreastumoren.

Ein Ziel der NHL-2007 Studie war es Hochrisikogruppen zu identifizieren und heraus zu arbeiten, ob es verschiedene Risikoprofile für verschiedene NHL-Subtypen gibt.

Aufgrund der insgesamt geringen Anzahl von Krebserkrankungen in der NHL-2007 Studie und gleichmäßigen Verteilung von Subtypen war es nicht möglich dieser Frage auf den Grund zu gehen. In unserer Kohorte wurde keine spezifische Häufung verzeichnet.

Aufgrund unserer Ergebnisse empfehlen wir zur Klärung der individuellen Risikoprofile verschiedener NHL-Subtypen das Auflegen einer Studie mit größerer Teilnehmerzahl. Für Deutschland ist dies aktuell nicht möglich, da unsere Studie bereits alle zwischen 1986 und 2007 an NHL im Kindesalter erkrankten Menschen enthielt. Hier könnten höchstens Patientenkohorten über einen noch längeren Zeitraum beobachtet werden. Eine andere Möglichkeit wäre das Erstellen einer Meta-Analyse aus Daten verschiedener Länder.

Schlussendlich bleibt fest zu halten, dass die gesammelten Daten der NHL-2007 Studie mit Informationen über 12630 Menschen viele Möglichkeiten zu weiteren Datenanalysen geben. Es ist beispielsweise konkret geplant, das relative Risiko für Verwandte verschiedenen Grades für verschiedene Krebsarten zu berechnen.

Neben diesen und ähnlichen Analysen ist es auch möglich aus den vorliegenden Daten Menschen mit spezifischen Erkrankungsmerkmalen zu identifizieren, um weitere Studien durchzuführen. Bestes Beispiel für solch eine Kohorte wären beispielsweise die 36 Familien, in denen eine weitere maligne hämatologische Erkrankung diagnostiziert worden ist.

Insgesamt konnten wir mit der Studie NHL-2007 eine signifikante Häufung von NHL und ZNS-Tumoren im Kindesalter bestätigen und haben mit der Datensammlung von über 12630 Verwandten eine gute Basis für weitere Studien gelegt.

7. Literature:

1. Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland (2004): Krebs in Deutschland – Häufigkeiten und Trends, Saarbrücken 2004, Seite 88-92.
2. Bertrand KA, Giovannucci E, Zhang SM, Laden F, Rosner BA, Birmann BM (2013 Jun 26): A prospective analysis of body size during childhood, adolescence, and adulthood and risk of non-Hodgkin lymphoma, *Cancer Prev. Res (Phila)*. [Epub ahead of print].
3. Burkhardt,B., Zimmermann,M., Oschlies,I., Niggli,F., Mann,G., Parwaresch,R., Riehm,H., Schrappe,M., & Reiter,A. (2005) The impact of age and gender on biology, clinical features and treatment outcome of non-Hodgkin lymphoma in childhood and adolescence. *Br.J.Haematol.*, 131, 39-49.
4. Chang E. T., Smedby K. E., Hjalgrim H., Porwit-MacDonald A., Roos G., Glimelius B., Adami H-O. (2005) Family History of hematopoietic malignancy and risk of lymphoma. *J. Nat. Cancer Instit*, 2005: 97:1466-74.
5. Clarke CA, Glaser SL. Changing incidence of non-Hodgkin lymphomas in the United States. *Cancer* 2002; 94: 2015-2023.
6. Cummings SM, Savitz LA, Konrad TR. *Health Serv Res*. 2001 Feb;35(6):1347-55: Reported response rates to mailed physician questionnaires.
7. Evans, J A, Gibb, D M, Holland F J, Tookey P A, Pritchard A E Ades (1997): Malignancies in UK children with HIV infection acquired from mother to child transmission. *Archives Dis Childhood* 1997; 76: 330-333.
8. Filipovich AH, Mathur A, Kamat,D and Shapiro RS
Primary Immunodeficiencies: Genetic Risk Factors for Lymphoma
Cancer Res. 1992; 52: 5465s-5467s.
9. Hemminki K, Li X, Pina K, Granström C and Vaittinen P (2001) The Nation-wide Swedish Family-Cancer Database Updated Structure and Familial Rates *Acta Oncologica* Vol. 40, No. 6, pp. 772–777, 2001.
10. Hennessy BT, Hanrahan EO, Daly PA, Non-Hodgkin-Lymphoma: an update. *Lancet Oncol*. 2004; 5: 341-353.

11. Jaffe ES, Harris NE, Stein H, Vardiman JW (Eds): World Health Organization Classification of Tumours, Pathology & Genetics, Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press, Lyon, 2001.
12. Kaatsch P, Spix, C, German Childhood Cancer Registry – Report 2012 (1980-2012) Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of Johannes Gutenberg University Mainz, 2013.
13. Kaatsch P, Spix C, Jahresbericht 2002, „Sekundärmalignome nach Krebserkrankungen im Kindesalter, “Deutsches Kinderkrebsregister Mainz, Mainz 2002
14. Kabyemera R, Masalu N, Rambau P, Kamugisha E, Kidenya B, De Rossi A, Petrara MR, Mwizamuholya D (2013), Relationship between non-Hodgkin's lymphoma and blood levels of Epstein-Barr virus in children in north-western Tanzania: a case control study. BMC Pediatr. 2013 Jan 7; 13:4. doi: 10.1186/1471-2431-13-4.
15. Lan Q, Zheng T, Rothman N, Zhang Y, Wang SS, Shen M, Berndt SI, Zahm SH, Holford TR, Leaderer B, Yeager M, Welch R, Boyle P, Zhang B, Zou K, Zhu Y and Chanock S (2006): Cytokine polymorphisms in the Th1/Th2 pathway and susceptibility to non-Hodgkin lymphoma. Blood. 2006; 107: 4101-4108.
16. Le Bihan C, Moutou C, Chompret A, Abel A, Poisson N, Brugières L, Lemerle J and Bonai'ti-Pellié C (1996): Cancers in Relatives of Children with Non-Hodgkin's Lymphoma. Leukemia Research 20: 181-186, 1996.
17. Morton,L.M., Wang,S.S., Devesa,S.S., Hartge,P., Weisenburger,D.D., & Linet,M.S. (2006) Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. Blood, 107, 265-276, 2006.
18. Mueller BU, Pizzo PA, Cancer in children with primary or secondary immunodeficiencies. The J. Pediatrics 1995: 126: 1-10.
19. Pang D, Alston RD, Eden TOB and Birch JM (2008) Cancer risks among relatives of children with Hodgkinand Non-Hodgkin lymphoma. International Journal of Cancer 123: 1407-1410.

20. Risch N: The genetic epidemiology of cancer: Interpreting family and twin studies and their implications for molecular genetic approaches. *Cancer EpidemiBio Prevent* 10: 733-741.
21. Rudant J, Menegaux F, Leverger G et al. (2007) Family history of cancer in children with acute leukemia, Hodgkin's lymphoma or Non-Hodgkin's lymphoma: The ESCALE study (SFCE). *International Journal of Cancer* 121: 119-126.
22. Seidemann, K., Tiemann, M., Henze, G., Sauerbrey, A., Müller, S. and Reiter, A. (1999), Therapy for non-Hodgkin lymphoma in children with primary immunodeficiency: Analysis of 19 patients from the BFM trials. *Med. Pediatr. Oncol.*, 33: 536–544.
23. Spallek J, Spix C, Zeeb H, Kaatsch P, Razum O. Cancer patterns among children of Turkish descent in Germany: a study at the German Childhood Cancer Registry. *BMC Public Health* 8, 152, 2008.
24. Swerdlow AJ, dos Santos Silva I, Doll R: Cancer incidence and mortality in England and Wales: Trends and risk factors. Oxford, United Kingdom, Oxford University Press, 2001.
25. Swerdlow AJ: Epidemiology of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30:S3-S12, 2003 (suppl1).
26. Wachowski O, Zimmermann M., Burkhardt B, Determann O, Meyer U, Kaatsch P, Mann, Parwaresch, Riehm H, Schrappe M, Reiter A. Secondary neoplasms subsequent to Berlin-Frankfurt-Muenster (BFM) therapy of Non-Hodgkin lymphoma of childhood: significantly higher risk for patients with lymphoblastic lymphoma compared to other NHL-subtypes. *Blood*, 106: 71a, 2005.
27. Wang SS et al. (2007): Familiy history of hematopoietic malignancies and risk of non-Hodgkin lymphoma (NHL): Pool analysis of 10211 cases and 11905 controls from the International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph). *Blood*, 109, 3479-3488, 2007.
28. Zhang Y, Wang R., Holford TR, Leaderer B, Zahm SH, Boyle P, Zhu Y, Qin Q, Zheng T (2007): Family history of hematopoietic and non-hematopoietic malignancies and risk of non-Hodgkin lymphoma, *Cancer Causes Control*, 2007, 18: 351-359.

29. Zhu K, Levine RS, Gu Y, Brann EA, Hall I, Caplan LS, Baum MK (1998):
Non-Hodgkin's lymphoma and family history of malignant tumors in a case-control
study (United States) CCC 9: 77-82.

Appendix:

1- Questionnaire Pilotstudie	2
2- Questionnaire NHL-2007	9
3- NHL-Liste	20
4- GPOH affirmative vote	22
5- Approval by Ethics committee AZ 107/07	23
6- Help with questionnaire and Checklist (‘Hilfe beim Ausfüllen des Fragebogens‘)	25
7- Information for all participants (‘Information für Teilnehmer an einer Umfrage‘)	31
 Ehrenwörtliche Erklärung	 34
Danksagung	35
Widmung	36
Lebenslauf	37

Appendix-1

Fragen zu dem an Krebs erkrankten Kind/Jugendlichen:

Patientennummer: | | | | |

Geburtstag: | | | | |

Geschlecht: ☐ weiblich ☐ männlich

Ist das Kind Mehrling? nein ☐ ja ☐

(nur falls oben "ja" angekreuzt:)

Zwilling nein ☐ ja ☐ ☐ eineiig ☐ zweieiig

Drilling nein ☐ ja ☐

Sonstiges:

1. Leibliche Eltern des Kindes:

Nr.	Geburtsjahr	Geschlecht m / w	Krebs ja / nein / weiss nicht	Jahr der Diagnose	Immunabwehrschwäche
Vater		M			
Mutter		W			

Nur falls sie bei Krebs „ja“ angegeben haben. Wissen Sie die genaue Diagnose?
Tragen Sie bitte alle Informationen hier ein:

Nr.	Genaue Diagnose
Vater	
Mutter	

Ist ein Elternteil verstorben?

nein ☐ ja ☐ , und zwar Mutter ☐ Vater ☐ beide ☐

Todesjahr (Mutter): | | | | | Todesjahr (Vater): | | | | |

2. Geschwister des Kindes: Anzahl: | | |

Nr	Vorname	Geburts- jahr	Geschlecht m/w	Krebs ja/nein/ weiss nicht	Jahr der Diagnose	Immunabwehr- schwäche
1						
2						
3						
4						
5						

Nur falls sie bei Krebs „ja“ angegeben haben. Wissen Sie die genaue Diagnose?
Tragen Sie bitte alle Informationen hier ein:

Nr. & Vorname	Genaue Diagnose

Ist eines Ihrer Geschwister Halbgeschwister?

nein ☐ ja ☐, und zwar.....

Gemeinsames Elternteil: ☐ Vater ☐ Mutter

Ist eines Ihrer Geschwister verstorben?

nein ☐ ja ☐, und zwar.....

Todesjahr: | | | | |

3. Nichten und Neffen des Kindes: Anzahl: | | |

Nr	Vorname	Geburts- jahr	Ge- schlecht m/w	Kind von Geschwister (Vorname/Nr)	Krebs ja/nein/ weiss nicht	Jahr der Diag- nose	Immunabwehr- schwäche
1							
2							
3							
4							
5							

Nur falls sie bei Krebs „ja“ angegeben haben. Wissen Sie die genaue Diagnose?
Tragen Sie bitte alle Informationen hier ein:

Nr. & Vorname	Genaue Diagnose

Ist ein(e) Nichte / Neffe verstorben?

nein ☐ ja ☐, und zwar.....

Todesjahr (Nichte / Neffe): | | | | |

4. Eigene leibliche Kinder des Patienten: Anzahl: | | |

Nr	Vorname	Geburts- jahr	Geschlecht m/w	Krebs ja/nein/ weiss nicht	Jahr der Diagnose	Immunabwehr- schwäche
1						
2						
3						
4						

Nur falls sie bei Krebs „ja“ angegeben haben. Wissen Sie die genaue Diagnose?
Tragen Sie bitte alle Informationen hier ein:

Nr. & Vorname	Genaue Diagnose

Ist eines Ihrer Kinder verstorben?

nein ☐ ja ☐ , und zwar.....

Todesjahr: | | | | |

Fragen zu Verwandten des erkrankten Kindes **mütterlicherseits**:

5. Großeltern des Kindes **mütterlicherseits**:

Nr.	Geburtsjahr	Geschlecht m / w	Krebs ja / nein / weiss nicht	Jahr der Diagnose	Immunabwehrschwäche
Oma					
Opa					

Nur falls sie bei Krebs „ja“ angegeben haben. Wissen Sie die genaue Diagnose?
Tragen Sie bitte alle Informationen hier ein:

Nr.	Genaue Diagnose
Oma	
Opa	

Ist ein Großelternteil **mütterlicherseits** verstorben?

nein ☐ ja ☐ , und zwar Oma ☐ Opa ☐ beide ☐

Todesjahr (Oma): | | | | | Todesjahr (Opa) : | | | | |

6. Leibliche Geschwister der Mutter: Anzahl:

| | |

Nr	Vorname	Geburts- jahr	Geschlecht m/w	Krebs ja/nein/ weiss nicht	Jahr der Diagnose	Immunabwehr- schwäche
1						
2						
3						
4						
5						

Nur falls sie bei Krebs „ja“ angegeben haben. Wissen Sie die genaue Diagnose?
Tragen Sie bitte alle Informationen hier ein:

Nr. & Vorname	Genaue Diagnose

Ist ein(e) Tante / Onkel **mütterlicherseits** verstorben?
nein ☐ ja ☐, und zwar.....

Todesjahr (Tante/Onkel Nr.):

Todesjahr (Tante/Onkel Nr.):

7. Leibliche Cousins / Cousinen des erkrankten Kindes **mütterlicherseits**: Anzahl

Nr	Vorname	Geburts jahr	Ge- schlecht m/w	Kind von Tante/Onkel (Vorname/Nr)	Krebs ja/nein/ weiss nicht	Jahr der Diag- nose	Immunabwehr- schwäche
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							

Nur falls sie bei Krebs „ja“ angegeben haben. Wissen Sie die genaue Diagnose?
Tragen Sie bitte alle Informationen hier ein:

Nr. & Vorname	Genaue Diagnose

Ist ein(e) Cousin / Cousine **mütterlicherseits** verstorben?
nein ☐ ja ☐, und zwar.....

Todesjahr (Cousin(e) Nr.):

Todesjahr (Cousin(e) Nr.):

Fragen zu
Verwandte des erkrankten Kindes **väterlicherseits**:

8. Großeltern des Kindes **väterlicherseits**:

Nr.	Geburtsjahr	Geschlecht m / w	Krebs ja / nein / weiss nicht	Jahr der Diagnose	Immunabwehrschwäche
Oma					
Opa					

Nur falls sie bei Krebs „ja“ angegeben haben. Wissen Sie die genaue Diagnose?
Tragen Sie bitte alle Informationen hier ein:

Nr.	Genaue Diagnose
Oma	
Opa	

Ist ein Großelternteil **väterlicherseits** verstorben?

nein ☐ ja ☐ , und zwar Oma ☐ Opa ☐ beide ☐

Todesjahr (Oma): |_|_|_|_| Todesjahr (Opa) : |_|_|_|_|

9. Leibliche Geschwister des **Vaters**: Anzahl: |_|_|

Nr	Vorname	Geburts- jahr	Geschlecht m/w	Krebs ja/nein/ weiss nicht	Jahr der Diagnose	Immunabwehr- schwäche
1						
2						
3						
4						
5						

Nur falls sie bei Krebs „ja“ angegeben haben. Wissen Sie die genaue Diagnose?
Tragen Sie bitte alle Informationen hier ein:

Nr. & Vorname	Genaue Diagnose

Ist ein(e) Tante / Onkel **väterlicherseits** verstorben?

nein ☐ ja ☐ , und zwar.....

Todesjahr (Tante/Onkel Nr. |_|_|): |_|_|_|_|

Todesjahr (Tante/Onkel Nr. |_|_|): |_|_|_|_|

10. Leibliche Cousins / Cousinen des erkrankten Kindes **väterlicherseits**: Anzahl: I _ I _ I

Nr	Vorname	Geburts-jahr	Ge-schlecht m/w	Kind von Tante/Onkel (Vorname/Nr)	Krebs ja/nein/ weiss nicht	Jahr der Diag-nose	Immunabwehr-schwäche
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							

Nur falls sie bei Krebs „ja“ angegeben haben. Wissen Sie die genaue Diagnose?
Tragen Sie bitte alle Informationen hier ein:

Nr. & Vorname	Genaue Diagnose

Ist ein(e) Cousin / Cousine **väterlicherseits** verstorben?

nein ☐ ja ☐ , und zwar.....

Todesjahr (Cousin(e) Nr. I _ I _ I): I _ I _ I _ I

Todesjahr (Cousin(e) Nr. I _ I _ I): I _ I _ I _ I

Einverständniserklärung

Ich habe die Patienteninformation über die Ziele und Vorgehensweise der Familienbefragung zur Kenntnis genommen.

Ich erteile hiermit mein Einverständnis zur Teilnahme an dieser Befragung und zur Übermittlung der auf dem Fragebogen angegebenen Daten zur wissenschaftlichen Auswertung.

Die Auswertungen erfolgen unter voller Wahrung der ärztlichen Schweigepflicht und des Datenschutzes. Die Angaben des Fragebogens zum Patienten und seinen Verwandten werden entsprechend den Bestimmungen des Bundesdatenschutzgesetzes streng vertraulich behandelt und nur ohne Angabe der Namen (d.h. anonym) gespeichert und ausgewertet.

Die im Fragebogen abgefragten Nr./Vornamen der Verwandten dienen nur der eindeutigen Zuordnung des Verwandtschaftsverhältnisses und werden nicht als Namen sondern nur als Nummerncode gespeichert.

Das Einverständnis zur Studienteilnahme und Datenverarbeitung ist freiwillig und kann von mir jederzeit widerrufen werden.

Name des Patienten

<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------

Unterschrift des Patienten bzw.
des/der Sorgeberechtigten

Ort, Datum

NHL-2007

Studie zur Familiären Prädisposition für Non-Hodgkin- Lymphome im Kindes- und Jugendalter

Einverständniserklärung

Ich habe die Patienteninformation über die Ziele und Vorgehensweise der Familienbefragung gelesen und verstanden.

Ich erteile hiermit mein Einverständnis zur Teilnahme an dieser Befragung und zur Verwendung der auf dem Fragebogen angegebenen Daten zur wissenschaftlichen Auswertung. Studienspezifische Daten oder Daten, die Inhalt dieser Studie sind, werden in Gießen (NHL-BFM Studienzentrale am Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Abt. Päd. Hämatologie und Onkologie der Justus Liebig-Universität) für die Dauer der Studie gespeichert. Sie werden zu Auswertungszwecken anonym an die Abteilung Biometrie des IMBEI (Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Universitätsklinik Mainz) weitergeleitet. Die Auswertungen erfolgen unter voller Wahrung der ärztlichen Schweigepflicht und des Datenschutzes. Nach Abschluss der Studie werden die pseudonymisierten Daten am DKKR archiviert.

Die im Fragebogen abgefragten Nummern / Vornamen der Verwandten dienen nur der eindeutigen Zuordnung des Verwandtschaftsverhältnisses und werden nicht als Namen, sondern nur als Nummerncode gespeichert.

Ich habe verstanden, dass ich eventuell zu den von mir gemachten Angaben noch einmal kontaktiert werden kann.

Das Einverständnis zur Studienteilnahme und Datenverarbeitung ist freiwillig und kann von mir jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen werden. Durch die Verweigerung oder Rücknahme der schriftlichen Einwilligung entstehen mir keinerlei Nachteile.

--

Name des Patienten

--	--

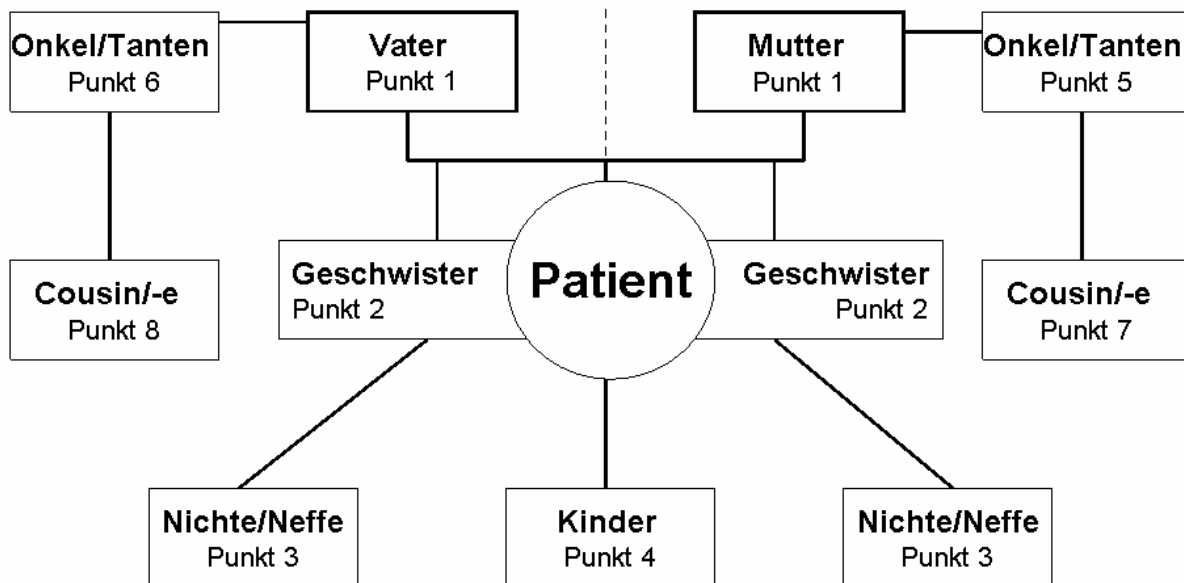
Unterschrift des Patienten bzw.
des/der Sorgeberechtigten

Ort, Datum

Fragebogen

(Familiäre Prädisposition für Non-Hodgkin-Lymphome im Kindesalter)

NHL-2007



Patientennummer: |_|_|_|_|_|_|_|_|

Geburtstag: |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Fragen zu dem an Lymphom erkrankten Kind/Jugendlichen

Geschlecht: ☐ weiblich ☐ männlich

Ist bei dem Kind/Jugendlichen eine Immunschwäche bekannt? nein ☐ ja ☐

Wenn ja, welche? _____

Ist das Kind Mehrling? nein ☐ ja ☐

(nur falls oben "ja" angekreuzt:)

Zwilling nein ☐ ja ☐ ☐ eineiig ☐ zweieiig

Drilling nein ☐ ja ☐

Vierling, Fünfling etc.? _____

1. Leibliche Eltern des an Lymphom erkrankten Kindes (Patient):

	Geburts-jahr	Geschlecht m / w	Krebs ja / nein / weiss nicht	Jahr der Diagnose	Immunabwehrschwäche Nein/Ja, welche?
Vater		M			
Mutter		W			

Nur falls sie bei Krebs „ja“ angegeben haben:

	Genaue Diagnose
Vater	
Mutter	

Haben Sie Leukämie, Lymphdrüsenkrebs, Lymphom o.ä. eingegeben? Dann füllen Sie bitte im Anhang *Seite 9* aus.

Ist ein Elternteil des Patienten verstorben?

nein ☐ ja ☐, und zwar Mutter ☐ Vater ☐ beide ☐

Todesjahr (Mutter): I__|__|__|__| Todesjahr (Vater): I__|__|__|__|

2. Geschwister des an Lymphom erkrankten Kindes (Patient): Anzahl: I__|__|

Nr	Vorname	Geburts-jahr	Geschlecht m/w	Krebs ja/nein/ weiss nicht	Jahr der Diagnose	Immunabwehrschwäche, Nein/Ja welche?
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						

Nur falls sie bei Krebs „ja“ angegeben haben:

Nr. & Vorname	Genaue Diagnose

Haben Sie Leukämie, Lymphdrüsenkrebs, Lymphom o.ä. eingegeben? Dann füllen Sie bitte im Anhang *Seite 9* aus.

Ist eines oder mehrere der Geschwister Halbgeschwister?

nein ☐ ja ☐, und zwar (Vornamen/Nr.)

Gemeinsames Elternteil: ☐ Vater ☐ Mutter

Ist eines der Geschwister des Patienten verstorben?

nein ☐ ja ☐, und zwar (Vorname/Nr.)

Todesjahr: I__|__|__|__|

3. Nichten und Neffen des an Lymphom erkrankten Kindes (Patient): Anzahl:
(Kinder von Geschwistern des Patienten)

Nr	Vorname	Geburts - Jahr	Ge- schlecht m/w	Kind von Geschwister (Vorname/Nr Siehe Punkt2)	Krebs ja/nein/ weiss nicht	Jahr der Diag- nose	Immunabwehr- schwäche Nein / Ja, welche?
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							

Nur falls sie bei Krebs „ja“ angegeben haben.

Nr. & Vorname	Genaue Diagnose

Haben Sie Leukämie, Lymphdrüsenkrebs, Lymphom o.ä. eingegeben? Dann füllen Sie bitte im Anhang Seite 9 aus.

Ist ein(e) Nichte / Neffe verstorben?

nein ☐ ja ☐, und zwar (Vorname/Nr).....

Todesjahr (Nichte / Neffe):

4. Eigene leibliche Kinder des an Lymphom erkrankten Kindes (Patient): Anzahl:

Nr	Vorname	Geburts - jahr	Geschlecht m/w	Krebs ja/nein/ weiss nicht	Jahr der Diagnose	Immunabwehr- schwäche Nein/ Ja, welche?
1						
2						
3						
4						

Nur falls sie bei Krebs „ja“ angegeben haben:

Nr. & Vorname	Genaue Diagnose

Haben Sie Leukämie, Lymphdrüsenkrebs, Lymphom o.ä. eingegeben? Dann füllen Sie bitte im Anhang Seite 9 aus.

Ist eines der Kinder des Patienten verstorben?

nein ☐ ja ☐, und zwar (Vorname/Nr).....

Todesjahr:

Fragen zu
Tanten/Onkel des an Lymphom erkrankten Kindes **mütterlicherseits**:

5. Leibliche Geschwister der Mutter des an Lymphom erkrankten Kindes: Anzahl: |_|_|_|
(Tanten, Onkel des an Lymphom erkrankten Kindes (Patient), mütterlicherseits)

Nr	Vorname	Geburts- jahr	Geschlecht m/w	Krebs ja/nein/ weiss nicht	Jahr der Diagnose	Immunabwehr- schwäche Nein/ Ja, welche?
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						

Nur falls sie bei Krebs „ja“ angegeben haben:

Nr. & Vorname	Genaue Diagnose

Haben Sie Leukämie, Lymphdrüsenkrebs, Lymphom o.ä. eingegeben? Dann füllen Sie bitte im Anhang Seite 9 aus.

Ist ein(e) Tante / Onkel des Patienten mütterlicherseits verstorben?

nein ☐ ja ☐, und zwar (Vorname/Nr).....

Todesjahr (Tante/Onkel Nr. |_|): |_|_|_|_|

Todesjahr (Tante/Onkel Nr. |_|): |_|_|_|_|

Fragen zu
Tanten/Onkel des an Lymphom erkrankten Kindes **väterlicherseits**:

6. Leibliche Geschwister des **Vaters**: Anzahl: |_|_|_|
(Tanten und Onkel des an Lymphom erkrankten Kindes (*Patient*), väterlicherseits)

Nr	Vorname	Geburts- jahr	Geschlecht m/w	Krebs ja/nein/ weiss nicht	Jahr der Diagnose	Immunabwehr- schwäche Nein / Ja, welche?
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						

Nur falls sie bei Krebs „ja“ angegeben haben:

Nr. & Vorname	Genaue Diagnose

Haben Sie Leukämie, Lymphdrüsenkrebs, Lymphom o.ä. eingegeben? Dann füllen Sie bitte im Anhang Seite 9 aus.

Ist ein(e) Tante / Onkel väterlicherseits verstorben?

nein ☐ ja ☐, und zwar (Vorname/Nr).....

Todesjahr (Tante/Onkel Nr.|_|): |_|_|_|_|

Todesjahr (Tante/Onkel Nr.|_|): |_|_|_|_|

Vielen Dank, dass Sie soweit schon alles ausgefüllt haben. Wir wissen, dass es etwas schwierig sein könnte alle Daten zu den leiblichen Cousins und Cousinen des an Lymphom erkrankten Kindes zu bekommen. Für uns sind diese Daten aber sehr wichtig! Wir wären Ihnen sehr dankbar, wenn Sie es trotzdem versuchen würden.

7. Leibliche Cousins / Cousinen des an Lymphom erkrankten Kindes (Patient)

mütterlicherseits:

Anzahl

Nr	Vorname	Geburts jahr	Ge- schlecht m/w	Kind von Tante/Onkel (Vorname/Nr)	Krebs ja/nein/ weiss nicht	Jahr der Diag- nose	Immunabwehr- schwäche Nein / Ja, welche?
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							
11							
12							
13							
14							
15							

Nur falls sie bei Krebs „ja“ angegeben haben:

Nr. & Vorname	Genaue Diagnose

Haben Sie Leukämie, Lymphdrüsenkrebs, Lymphom o.ä. eingegeben? Dann füllen Sie bitte Anhang *Seite 9* aus.

Ist ein(e) Cousin / Cousine des Patienten mütterlicherseits verstorben?

nein ☐ ja ☐, und zwar (Vorname/Nr).....

Todesjahr (Cousin(e) Nr.):

Todesjahr (Cousin(e) Nr.):

Danke, dass Sie sich die Mühe gemacht haben. Es ist wichtig für uns zu wissen, ob die Daten, die Sie zu den Cousins und Cousinen mütterlicherseits eingegeben haben vollständig sind:

Angaben zu diesen Cousins/Cousinen sind vollständig? nein ☐ ja ☐

8. Leibliche Cousins / Cousinen des an Lymphom erkrankten Kindes (Patient)**väterlicherseits:**

Anzahl: I _ I _ I

Nr	Vorname	Geburts-jahr	Ge-schlecht m/w	Kind von Tante/Onkel (Vorname/Nr)	Krebs ja/nein/ weiss nicht	Jahr der Diag- nose	Immunabwehr- schwäche Nein / Ja, welche?
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							
11							
12							
13							
14							
15							

Nur falls sie bei Krebs „ja“ angegeben haben:

Nr. & Vorname	Genaue Diagnose

Haben Sie Leukämie, Lymphdrüsenkrebs, Lymphom o.ä. eingegeben? Dann füllen Sie bitte im Anhang *Seite 9* aus.

Ist ein(e) Cousin / Cousine des Patienten väterlicherseits verstorben?nein ☐ ja ☐, und zwar (Vorname/Nr).....

Todesjahr (Cousin(e) Nr. |__|): I __ | __ | __ | __ |

Todesjahr (Cousin(e) Nr. |__|): I __ | __ | __ | __ |

Danke, dass Sie sich die Mühe gemacht haben. Es ist wichtig für uns zu wissen, ob die Daten, die Sie zu den Cousins und Cousinen väterlicherseits eingegeben haben vollständig sind:

Angaben zu diesen Cousins/Cousinen sind vollständig? nein ☐ ja ☐**Bitte weiter auf Seite 9**

ANHANG

Sie haben angegeben, dass einer oder mehrere Ihrer Verwandten an einer Leukämie (Blutkrebs), Lymphom (Lymphdrüsenkrebs) erkrankt ist/war?

Wir möchten Sie bitten für jede Personen zu der Sie angegeben haben, dass sie an einer der oben genannten Krankheiten erkrankt waren (sind) jeweils eine eigene Seite (Seite 9,10 und 11 sind identisch) auszufüllen und möglichst genaue Angaben zu machen:

Verwandtschaftsverhältnis (z.B. Tante mütterlicherseits): _____

Vorname und Nr : _____

Kreuzen Sie bitte das Zutreffende an:

☐ **Leukämie (Blutkrebs)**

Wenn ja:

Akute lymphatische Leukämie (ALL) ☐

Chronisch lymphatische Leukämie (CLL) ☐

Akute myeloische Leukämie (AML) ☐

Chronische myeloische Leukämie (CML) ☐

Weiss ich nicht genau ☐

☐ **Lymphom (Lymphdrüsenkrebs)**

Wenn ja;

Non-Hodgkin-Lymphom ☐

Hodgkin-Lymphom ☐

Weiss ich nicht genau ☐

**Falls Sie die genaue Diagnose in Erfahrung bringen könnten, wären wir sehr dankbar.
Bitte tragen Sie hier alles ein, was relevant sein könnte. Vielen Dank!**

**Nur wenn mehr als einer Ihrer Verwandten an einer Leukämie (Blutkrebs),
Lymphom (Lymphdrüsenkrebs) erkrankt ist/war:**

Wir möchten Sie bitten für jede Personen zu der Sie angegeben haben, dass sie an einer der oben genannten Krankheiten erkrankt waren (sind) jeweils eine eigene Seite (Seite 9,10 und 11 sind identisch) auszufüllen und möglichst genaue Angaben zu machen:

Verwandtschaftsverhältnis (z.B. Tante mütterlicherseits): _____

Vorname und Nr : _____

Kreuzen Sie bitte das Zutreffende an:

☐ **Leukämie (Blutkrebs)**

Wenn ja:

Akute lymphatische Leukämie (ALL) ☐

Chronisch lymphatische Leukämie (CLL) ☐

Akute myeloische Leukämie (AML) ☐

Chronische myeloische Leukämie (CML) ☐

Weiss ich nicht genau ☐

☐ **Lymphom (Lymphdrüsenkrebs)**

Wenn ja;

Non-Hodgkin-Lymphom ☐

Hodgkin-Lymphom ☐

Weiss ich nicht genau ☐

Falls Sie die genaue Diagnose in Erfahrung bringen könnten, wären wir sehr dankbar. Bitte tragen Sie hier alles ein, was relevant sein könnte. Vielen Dank!

**Nur wenn mehr als einer Ihrer Verwandten an einer Leukämie (Blutkrebs),
Lymphom (Lymphdrüsenkrebs) erkrankt ist/war:**

Wir möchten Sie bitten für jede Personen zu der Sie angegeben haben, dass sie an einer der oben genannten Krankheiten erkrankt waren (sind) jeweils eine eigene Seite (Seite 9,10 und 11 sind identisch) auszufüllen und möglichst genaue Angaben zu machen:

Verwandtschaftsverhältnis (z.B. Tante mütterlicherseits): _____

Vorname und Nr : _____

Kreuzen Sie bitte das Zutreffende an:

☐ **Leukämie (Blutkrebs)**

Wenn ja:

Akute lymphatische Leukämie (ALL) ☐

Chronisch lymphatische Leukämie (CLL) ☐

Akute myeloische Leukämie (AML) ☐

Chronische myeloische Leukämie (CML) ☐

Weiss ich nicht genau ☐

☐ **Lymphom (Lymphdrüsenkrebs)**

Wenn ja;

Non-Hodgkin-Lymphom ☐

Hodgkin-Lymphom ☐

Weiss ich nicht genau ☐

Falls Sie die genaue Diagnose in Erfahrung bringen könnten, wären wir sehr dankbar.
Bitte tragen Sie hier alles ein, was relevant sein könnte. Vielen Dank!

Summary of the WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues

CHRONIC MYELOPROLIFERATIVE DISEASES

Chronic myelogenous leukaemia	9875/3*
Chronic neutrophilic leukaemia	9963/3
Chronic eosinophilic leukaemia/ hypereosinophilic syndrome	9964/3
Polycythaemia vera	9950/3
Chronic idiopathic myelofibrosis	9961/3
Essential thrombocythaemia	9962/3
Chronic myeloproliferative disease, unclassifiable	9975/3

MYELOYDYSPLASTIC / MYELOPROLIFERATIVE DISEASES

Chronic myelomonocytic leukaemia	9945/3
Atypical chronic myeloid leukaemia	9876/3
Juvenile myelomonocytic leukaemia	9946/3
Myelodysplastic/myeloproliferative diseases, unclassifiable	9975/3

MYELOYDYSPLASTIC SYNDROMES

Refractory anaemia	9980/3
Refractory anaemia with ringed sideroblasts	9982/3
Refractory cytopenia with multilineage dysplasia	9985/3
Refractory anaemia with excess blasts	9983/3
Myelodysplastic syndrome associated with isolated del(5q) chromosome abnormality	9986/3
Myelodysplastic syndrome, unclassifiable	9989/3

ACUTE MYELOID LEUKAEMIAS

Acute myeloid leukaemias with recurrent cytogenetic abnormalities

AML with t(8;21)(q22;q22), (<i>AML1/ETO</i>)	9896/3
AML with inv(16)(p13q22) or t(16;16)(p13;q22), (<i>CBFβ/MYH11</i>)	9871/3
Acute promyelocytic leukaemia (AML with t(15;17)(q22;q12), (<i>PML/RARα</i>) and variants)	9866/3
AML with 11q23 (<i>MLL</i>) abnormalities	9897/3

Acute myeloid leukaemia with multilineage dysplasia

with prior myelodysplastic syndrome	9895/3
without prior myelodysplastic syndrome	

Acute myeloid leukaemia and myelodysplastic syndrome, therapy related

Alkylating agent related	9920/3
Topoisomerase II inhibitor-related	

Acute myeloid leukaemia not otherwise categorised

Acute myeloid leukaemia, minimally differentiated	9872/3
Acute myeloid leukaemia without maturation	9873/3
Acute myeloid leukaemia with maturation	9874/3
Acute myelomonocytic leukaemia	9867/3
Acute monoblastic and monocytic leukaemia	9891/3
Acute erythroid leukaemia	9840/3
Acute megakaryoblastic leukaemia	9910/3
Acute basophilic leukaemia	9870/3
Acute panmyelosis with myelofibrosis	9931/3
Myeloid sarcoma	9930/3

Acute leukaemia of ambiguous lineage

B-CELL NEOPLASMS

Precursor B-cell neoplasm

Precursor B lymphoblastic leukaemia ¹ / lymphoma ²	9836/3 ¹ 9728/3 ²
---	--

Mature B-cell neoplasms

Chronic lymphocytic leukaemia ¹ / small lymphocytic lymphoma ²	9823/3 ¹ 9670/3 ²
B-cell prolymphocytic leukaemia	9833/3
Lymphoplasmacytic lymphoma	9671/3
Splenic marginal zone lymphoma	9689/3
Hairy cell leukaemia	9940/3
Plasma cell myeloma	9732/3
Solitary plasmacytoma of bone	9731/3
Extrasosseous plasmacytoma	9734/3
Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT-lymphoma)	9699/3

Nodal marginal zone B-cell lymphoma	9699/3
Follicular lymphoma	9690/3
Mantle cell lymphoma	9673/3
Diffuse large B-cell lymphoma	9680/3
Mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma	9679/3
Intravascular large B-cell lymphoma	9680/3
Primary effusion lymphoma	9678/3
Burkitt lymphoma ¹ / leukaemia ²	9687/3 ¹ 9826/3 ²

B-cell proliferations of uncertain malignant potential

Lymphomatoid granulomatosis	9766/1
Post-transplant lymphoproliferative disorder, polymorphic	9970/1

T-CELL AND NK-CELL NEOPLASMS

Precursor T-cell neoplasms

Precursor T lymphoblastic leukaemia ¹ / lymphoma ²	9837/3 ¹ 9729/3 ²
Blastic NK cell lymphoma**	9727/3

Mature T-cell and NK-cell neoplasms

T-cell prolymphocytic leukaemia	9834/3
T-cell large granular lymphocytic leukaemia	9831/3
Aggressive NK cell leukaemia	9948/3
Adult T-cell leukaemia/lymphoma	9827/3
Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type	9719/3
Enteropathy-type T-cell lymphoma	9717/3
Hepatosplenic T-cell lymphoma	9716/3
Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma	9708/3
Mycosis fungoides	9700/3
Sezary syndrome	9701/3
Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma	9718/3
Peripheral T-cell lymphoma, unspecified	9702/3
Angioimmunoblastic T-cell lymphoma	9705/3
Anaplastic large cell lymphoma	9714/3

T-cell proliferation of uncertain malignant potential

Lymphomatoid papulosis	9718/1
------------------------	--------

HODGKIN LYMPHOMA

Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma	9659/3
Classical Hodgkin lymphoma	9650/3
Nodular sclerosis classical Hodgkin lymphoma	9663/3
Lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma	9651/3
Mixed cellularity classical Hodgkin lymphoma	9652/3
Lymphocyte-depleted classical Hodgkin lymphoma	9653/3

HISTIOCYTIC AND DENDRITIC-CELL NEOPLASMS

Macrophage/histiocytic neoplasm

Histiocytic sarcoma	9755/3
---------------------	--------

Dendritic cell neoplasms

Langerhans cell histiocytosis	9751/1
Langerhans cell sarcoma	9756/3
Interdigitating dendritic cell sarcoma ¹ /tumour ²	9757/3 ¹ 9757/1 ²
Follicular dendritic cell sarcoma ¹ /tumour ²	9758/3 ¹ 9758/1 ²
Dendritic cell sarcoma, not otherwise specified	9757/3

MASTOCYTOSIS

Cutaneous mastocytosis	
Indolent systemic mastocytosis	9741/1
Systemic mastocytosis with associated clonal, haematological non-mast cell lineage disease	9741/3
Aggressive systemic mastocytosis	9741/3
Mast cell leukaemia	9742/3
Mast cell sarcoma	9740/3
Extracutaneous mastocytoma	9740/1

* Morphology code of the International Classification of Diseases (ICD-O), third edition. Behaviour is coded /3 for malignant tumours and /1 for lesions of low or uncertain malignant potential.

** Neoplasm of uncertain lineage and stage of differentiation.

21. JUNE 2007

GESELLSCHAFT FÜR
PÄDIATRISCHE ONKOLOGIE
UND HÄMATOLOGIE



GPOH -Forschungsausschuß Langzeitfolgen
Vorsitzende: Prof. Dr. Gritta Janka

Zentrum für Frauen-, Kinder- und Jugendmedizin
Martinistrasse 52, 20246 Hamburg

Universitätsklinikum Gießen
Zentrum für Kinderheilkunde
Prof. Reiter
Feulgenstraße 12

35392 Gießen

**Projekt NHL 2007
Familiäre Prädisposition für Non Hodgkin Lymphome im
Kindes- und Jugendalter**

Sehr geehrter Herr: Prof. Reiter,

über Ihren Antrag beim Forschungsausschuß „Langzeitfolgen
der Gesellschaft für pädiatrische Hämatologie und Onkologie“
wurde heute beraten.

Der Forschungsausschuß unterstützt Ihren Antrag und
wünscht Ihnen viel Erfolg für Ihr Projekt.

Mit freundlichen und kollegialen Grüßen

Prof. G. Janka
Vorsitz des Forschungsausschusses

Dresdner Bank AG Köln (BLZ 370 800 40) • Konto Nr. 0951779000
IBAN: DE96 3708 0040 0951 7790 00 BIC/SWIFT: DRES DE FF

Die Geschäftsstelle der GPOH wird gefördert von der Deutschen Kinderkrebsstiftung

31.05.2007

Vorsitzender
Prof. Dr. Thomas Klingebiel
Klinikum der Universität, Klinik III
Zentrum f. Kinder- u. Jugendmedizin
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt/Main
Tel. (0 69) 63 01 50 94

1. Stellv. Vorsitzender
Prof. Dr. Frank Berthold
Universitäts-Kinderklinik
50924 Köln

2. Stellv. Vorsitzender
Prof. Dr. Dieter Köhler
Univ.-Klinik und Poliklinik für
Kinder- und Jugendmedizin
Zentrum für Kinderheilkunde
Ernst-Grube-Str. 40
06120 Halle/Saale

Schatzmeister
Prof. Dr. Hermann Möller
Klinik für Allg. Kinderheilkunde
Hämatologie/Onkologie
Klinikum Oldenburg gGmbH
Dr. Eden-Str. 10
26133 Oldenburg

Schriftführer
Priv.-Doz. Dr. Dr. Michael Frühwald
Universitäts-Klinikum Münster
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
- Päd. Hämatologie und Onkologie -
48129 Münster

Weitere Vorstandsmitglieder
Prof. Dr. Stefan Bielack
Stuttgart
Priv.-Doz. Dr. Alain Di Gallo
Basel
Priv.-Doz. Dr. Gudrun Fleischhack
Bonn
Prof. Dr. Rolf-D. Kortmann
Leipzig
Prof. Dr. Dietrich von Schweinitz
München

Geschäftsführung
Prof. Dr. Ursula Creutzig
Thea-Bähnisch-Weg 12
30657 Hannover
Tel. (05 11) 6 04 66 77
Fax (05 11) 6 04 64 04
email: ursula@creutzig.de

**Kompetenznetz Pädiatrische
Onkologie und Hämatologie**
Prof. Dr. Günter Henze, Sprecher
Universitäts-Kinderklinik
Charité CVK
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
Tel. (0 30) 4 50-56 60 32
Fax (0 30) 4 50-56 69 06
email: guenter.henze@charite.de

GPOH-Büro Frankfurt
Sabine Schmid
Klinikum der Universität, Klinik III
Zentrum f. Kinder- u. Jugendmedizin
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt/Main
Tel. (0 69) 63 01 50 94

**GPOH-Büro Münster (Tagungs-
organisation/ Mitglieder)**
Gabriele Braun-Munzinger
Universitäts-Kinderklinik
48129 Münster
Tel. (0251) 83-57749
Fax (02 51) 83-56489
email: gpoh@uni-muenster.de

www.kinderkrebsinfo.de

JUSTUS-LIEBIG-

UNIVERSITÄT
GIESSEN

FACHBEREICH 11



Medizin

15. AUG. 2007

Ethik-Kommission, Gaffkystr. 11c, D-35385 Gießen

Herrn
Prof. Dr. A. Reiter
Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin
Abt. Hämatologie/Onkologie
Feulgenstr. 12
35385 Gießen

ETHIK-KOMMISSION
am Fachbereich Medizin
Vorsitz: Prof. Dr. K.L. Schmidt

Gaffkystr. 11c
D-35385 Gießen
Tel.: (0641)99-42470 / 47660

Gießen, 10. August 2007
Dr. Kr./erb

AZ.: 107/07

Titel: NHL-2007 - Familiäre Prädisposition für Non-Hodgkin-Lymphome im Kindes- und Jugendalter.

Sitzung am 02.08.2007

Sehr geehrte(r) Antragsteller/Antragstellerin,

wir bedanken uns für die Vorstellung Ihres Forschungsprojektes. Im Folgenden erhalten Sie das Votum der Gießener Ethik-Kommission zur oben genannten Studie:

Es handelt sich um eine Erstbegutachtung für den Leiter der Klinischen Prüfung (LKP) ☒Es handelt sich um eine Anschlussbegutachtung ☐

Eingesandte Unterlagen:

- ☒ Formalisierter Antrag
- ☒ Ausführliche Darstellung des Vorhabens (Studienprotokoll)
- ☒ Patienten/Probanden-Information
- ☒ Einwilligungserklärung der Patienten/Probanden
- ☒ Fragebogen NHL2007
- ☒ Schreiben der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie vom 31.05.07
- ☒ Schreiben der Deutschen Krebshilfe vom 05.07.07

Der Antrag wurde unter ethischen, medizinisch-wissenschaftlichen und rechtlichen Gesichtspunkten geprüft. Soweit betreffend, wurde **das auf Seite 2 wiedergegebene Protokoll** unter Berücksichtigung des Good Clinical Practice for Trials on Medicinal Products in the European Community (ICH-GCP) erstellt. Es bezieht sich auf die vorgelegte Fassung des Antrags.

Forderungen der Ethik-Kommission, soweit darin aufgeführt, wurden inzwischen erfüllt. ☐Sie stimmt dem Vorhaben zu. ☒Sie stimmt dem Vorhaben unter Auflagen zu (siehe S. 2). ☐Sie stimmt dem Vorhaben nicht zu (siehe S. 2). ☐

Die Ethik-Kommission erwartet, daß ihr bis 31.12.08... ohne Aufforderung ein kurzer Bericht auf beigefügtem (roten) Formblatt übermittelt wird. Er soll mitteilen, ob das Ziel der Studie erreicht wurde, ob ethische, medizinisch-wissenschaftliche oder rechtliche Probleme aufgetreten sind, und ob das Ergebnis publiziert ist/wird. Unabhängig davon ist die Ethik-Kommission über alle Änderungen des Prüfplans zu unterrichten. Ihr sind alle schweren unerwünschten Wirkungen mitzuteilen, soweit sie im Bereich der Zuständigkeit dieser Ethik-Kommission aufgetreten sind. Bei überregionalen Studien sind sie auch dem LKP mitzuteilen.

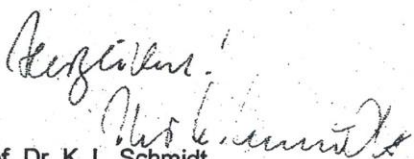
Die ärztliche und juristische Verantwortung des Leiters der klinischen Prüfung und der an der Prüfung teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethik-Kommission durch unsere Stellungnahme unberührt.

Auszug aus dem Protokoll der Kommissionsitzung vom 05.07.2007:

Frau Solveig C. Schulz (Doktorandin) und Prof. Reiter tragen vor. Die multizentrische Interview-Studie gehört in das Förderschwerpunktprogramm „Epidemiologische Forschung mit Daten bevölkerungsbezogener Krebsregister“ mit bereits positiver Begutachtung und Förderung durch die Deutsche Krebshilfe. Hintergrund der Untersuchung ist die Tatsache, daß in Deutschland Non-Hodgkin-Lymphome die häufigsten Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter sind, bei allerdings im Kindesalter gleichgebliebener Inzidenz. Diese gleichgebliebene Inzidenz könnte für eine genetische Prädisposition sprechen, z. B. durch eine angeborene Immundefizienz. Es soll darum geprüft werden, ob eine Häufung von malignen Erkrankungen insbesondere hämatologischer Art in Familien (1. bis 3. Verwandtschaftsgrad) von an NHL erkrankten Kindern vorliegt und ob sich gegebenenfalls Untergruppen spezifizieren lassen. Das Gießener Zentrum verfügt über mehr als 2000 betroffene Familien. Die Patienten oder die Eltern werden angeschrieben; man erwartet einen großen Rücklauf. Die verwendeten Fragebögen wurden bereits getestet. Die von Dr. Bödeker übermittelte Frage, warum selektiv türkische Kinder von der Untersuchung ausgeschlossen werden müssen, wurde dahingehend beantwortet, daß es in der Türkei kein Krebsregister gibt, das man für den Inzidenzvergleich braucht. Die Kommission stimmt dem Vorhaben zu.

(Ende)

Wir wünschen Ihnen für Ihr Forschungsprojekt viel Erfolg.


 Prof. Dr. K. L. Schmidt
 Vorsitzender

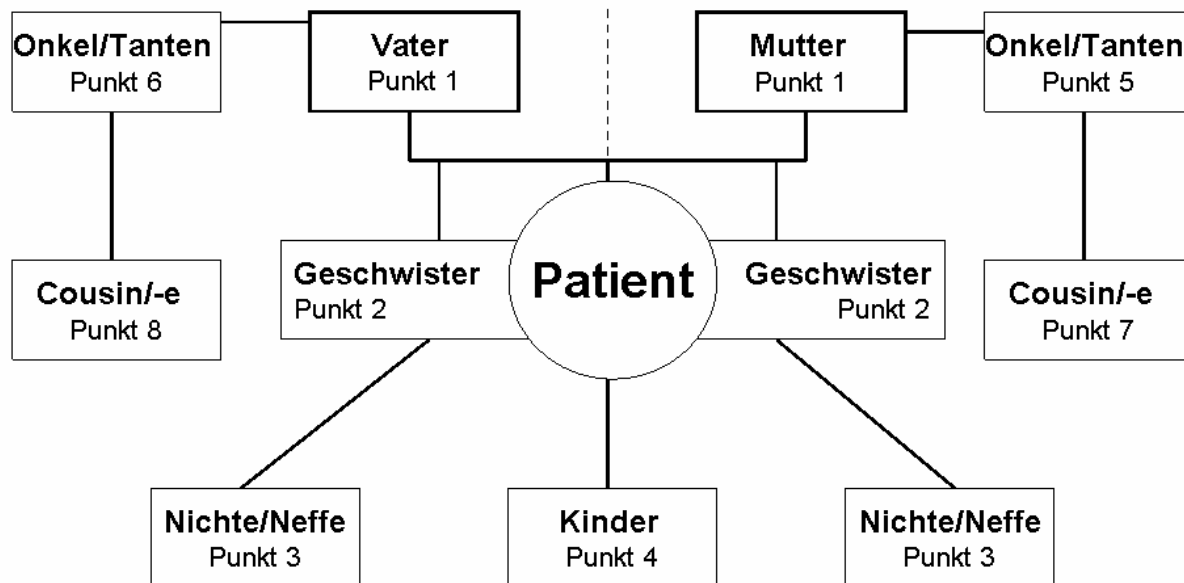
Die Namen der bei dieser Sitzung anwesenden Mitglieder sind durch Unterstreichung hervorgehoben.

Mitglieder: Frau Dr. Blüters-Sawatzki (Pädiatrie); Dr. Bödeker (Informatik); Herr Brumhard (Pharmazie); Dr. Gödicke (Bürgerliches Recht); Dr. Repp (Pharmakologie); Prof. Schmidt, Vorsitzender, (Rheumatologie); Prof. Schwemmlé, stv. Vorsitzender (Chirurgie); Prof. Weiler (Rechtsmedizin).

Vertreter: Prof. Dreyer (Pharmakologie); Prof. Dudeck (Informatik); Prof. Federlin, (Innere Medizin); Prof. Schapp (Bürgerliches Recht); Frau Prof. Kemkes-Matthes (Innere Medizin); Frau Kreckel (Pharmazie); Prof. Künzel (Gynäkologie); Prof. Lasch (Innere Medizin); Prof. Dr. Riße (Rechtsmedizin).

P.S.: Bitte informieren Sie die Ethik-Kommission unter Benutzung des beigegeführten Formulars über den Beginn der Studie!

Hilfe beim Ausfüllen des Fragebogens



Grundsätzlich geht der Bogen bei Angaben zur Verwandtschaft immer vom (ehemals) an Lymphom erkrankten Kind/Jugendlichen (Im Bild mit „Patient“ gekennzeichnet).aus.

Der Fragebogen ist so aufgebaut, dass Sie zuerst nach Angaben zu dem (ehemals) an Lymphom erkrankten Kind und dann unter **Punkt 1** zu seinen Eltern gefragt werden.

Punkt 2 fragt nach Angaben zu Geschwistern des (ehemals) an Lymphom erkrankten Kindes. Hier bitten wir auch Halbgeschwister anzugeben. Darunter geben Sie im Falle von Halbgeschwistern an, ob dieses mit dem an Krebs erkrankten Kind den Vater oder die Mutter als gemeinsamen Elternteil hat.

Unter **Punkt 3** werden dann nach Angaben zu evtl. schon vorhandenen Nichten und Neffen des (ehemals) erkrankten Kindes gefragt.

Punkt 4 fragt Angaben zu evtl. schon vorhandenen eigenen Kindern des (ehemals) erkrankten Kindes ab.

Anschließend folgen Fragen zu den Tanten/Onkeln mütterlicherseits (**Punkt 5**) und die gleichen Fragen zu den Tanten/Onkeln väterlicherseits (**Punkt 6**).

In **Punkt 7** werden die Cousinen/Cousins mütterlicherseits, also die Kinder der mütterlicherseits vorhandenen Tanten/Onkel, abgefragt. **Punkt 8** fragt die Cousinen/Cousins väterlicherseits ab.

Sollten Verwandte abgefragt werden, die nicht existieren, streichen Sie das Feld großzügig durch.

Zu jeder Person sollen bestimmte Angaben gemacht werden. Dies soll im Folgenden näher erklärt werden. In der ersten Spalte wird die jeweilige Person angegeben. Sofern es sich nicht um Vater oder Mutter handelt, finden Sie zur Identifizierung der Person bei Geschwistern, Tanten/Onkeln und Cousinen/Cousins „Vorname“

r	Vorname	Geburts jahr	Ge- schlecht m/w	Kind von Tante/Onkel (Vorname/Nr)	Krebs ja/nein/ weiss nicht	Jahr der Diag- nose	Immunabwehr- schwäche
1							
2							

Bitte geben Sie hier den Vornamen des Verwandten an.

Den Vornamen erfragen wir, um im Familienstammbaum eine eindeutige Zuordnung z.B. eines möglicherweise ebenfalls an Krebs erkrankten Cousins über die Geschwister der Eltern vornehmen zu können. Die Vornamen werden nicht gespeichert sondern nur die vor dem Vornamen verzeichnete laufende Nummer, „Nr.“

Geburtsjahr: Bitte nennen Sie hier das Jahr, in dem die Person geboren wurde.

Geschlecht: Bitte kennzeichnen Sie hier mit einem Buchstaben das Geschlecht der Person. Für einen männlichen Verwandten bitte „m“, für einen weiblichen Verwandten bitte „w“ eintragen.

Kind von Tante/Onkel / Kind von Geschwister: Dies ist ein Sonderfeld was nur bei den Punkten **3, 7 und 8** auftaucht. Hier soll für beispielsweise die Cousins (Punkte **7 und 8**) angegeben werden, wessen Kind sie sind. Das heißt, dass beispielsweise unter Punkt 5 die Tanten/Onkel abgefragt worden sind und laufende Nummern bekommen haben. Unter Punkt 7 würden Sie dann beispielsweise Kinder von diesen Tanten/Onkel auflisten. Damit klar ist, welches Kind zu welcher Tante/Onkel gehört, bitten wir hier die entsprechende laufende Nummer des Tante/Onkels und dessen Vornamen einzuschreiben.

Das Gleiche gilt für die Nichten und Neffen unter Punkt **3**. Hier dann die laufenden Nummern der Geschwister aus Punkt 2 angeben, zu denen die Nichten und Neffen gehören.

In der Spalte „Krebs“ sollen Sie Angaben machen, ob die entsprechende Person an einer Krebsart erkrankt ist. Ist die Person bis zum Zeitpunkt der Befragung nicht an Krebs erkrankt, ist hier „nein“ zu beantworten.

„Jahr der Diagnose“: Bitte tragen Sie hier das Jahr ein, indem der Krebs bei der Person entdeckt wurde. Sofern Sie im Falle einer Krebserkrankung das genaue Jahr der Erkrankung nicht kennen, geben Sie bitte ungefähr das Alter an, in dem der Familienangehörige erkrankte und vermerken Sie dies bitte handschriftlich

Immunabwehrschwäche: Geben Sie hier bitte an, ob bei der betreffenden Person eine Abwehrschwäche als Krankheit bekannt ist und wenn ja welche. Damit ist jedoch nicht eine allgemeine Anfälligkeit z.B. für Infektionen gemeint. Als Immunabwehrschwäche gilt nur eine Krankheit, die von einem Arzt festgestellt wurde. In diesem Falle geben Sie bitte, sofern Ihnen bekannt, die genaue Diagnose an, z.B. Antikörpermangel-Syndrom. Wenn Ihnen die genaue Diagnose nicht bekannt ist, geben Sie bitte nur an „ja“. Liegt keine von einem Arzt festgestellt Abwehrschwäche vor, geben Sie bitte an „nein“. Auf **Seite 4** dieser Anleitung finden Sie eine **Liste der wichtigsten und häufigsten Immunabwehrschwächen**, die in Frage kommen können.

Nach dieser kleinen Tabelle folgt folgendes Feld:

„Nur falls sie bei Krebs „ja“ angegeben haben.

Nr. & Vorname	Genaue Diagnose

Haben Sie Leukämie, Lymphdrüsenkrebs, Lymphom o.ä. eingegeben? Dann füllen Sie bitte im Anhang *Seite 9* aus.

In diesem Feld werden Sie gebeten, die Krebsdiagnose so genau wie möglich zu beschreiben. „Bitte tragen Sie hier ein, an welcher Art von Krebs das Familienmitglied erkrankt ist. Wir bitten hier möglichst genaue Angaben zu machen. Falls Sie die genaue Diagnose nicht kennen, wäre es gut, wenn Sie zumindest angeben könnten, ob es ein Tumor, eine Leukämie oder Lymphkrebs war. Wenn Sie auch dies nicht wissen, sondern lediglich, dass die Person an Krebs erkrankt ist/war, geben Sie bitte an „genaue Diagnose nicht bekannt“.

Falls Sie wissen, dass es sich bei dem Krebs um eine **Leukämie (Blutkrebs)** oder ein **Lymphom (Lymphdrüsenkrebs)** handelt, finden Sie im **Anhang** des Fragebogens (**ab Seite 9**) eine kurze genaue Rückfrage zu dieser an Leukämie oder Lymphom erkrankten Person. Wir möchten Sie bitten für jede Personen zu der Sie angegeben haben, dass sie an einer der oben genannten Krankheiten erkrankt waren (sind) jeweils eine eigene Seite (Seite 9,10 und 11 sind identisch) auszufüllen und möglichst genaue Angaben zu machen:

Seite 9 und folgende:

Falls Sie die genaue Diagnose nicht kennen, kreuzen Sie bitte „Weiss nicht genau“ an.

In jedem Unterblock des Fragebogens finden Sie folgende wichtige Frage:

(z.B.: bei der Abfrage nach Tanten/Onkel, wenn ein Onkel und eine Tante verstorben sind:)

Ist ein(e) Tante / Onkel des Patienten mütterlicherseits verstorben?

nein ☐ ja ☐, und zwar (Vorname/Nr): Konrad 1, Sybille 4

Todesjahr (Tante/Onkel Nr. 1): 1 1 9 7 3

Todesjahr (Tante/Onkel Nr. 4): 1 2 0 0 1

Bitte kreuzen Sie unbedingt an, ob jemand der gerade abgefragten Personen verstorben ist oder nicht!

Dabei ist es nicht wichtig, ob die Person an Krebs oder z.B. einem Unfall verstorben ist. Bitte spezifizieren sie im Abschnitt darunter, welche der aufgelisteten Person(en) verstorben ist (sind) mit angegebenem Name und der laufenden Nummer. Bitte füllen Sie anschließend die Abfrage nach dem Todesjahr aus und geben Sie auch hier wieder die laufende Nummer des Verwandten an.

Diese Angaben benötigen wir, um die Gesamt-Lebensjahre aller in dem Bogen erfragten Familienmitglieder berechnen zu können.

Allgemeines:

Sollten die im Fragebogen vorgesehenen Zeilen z.B. für die Cousins/Cousins nicht ausreichen, bitten wir Sie uns auf einem einfachen Schreibpapier nach dem Muster der Tabelle die Angaben zu den weiteren Familienmitgliedern aufzuzeichnen und dieses Blatt dem Fragebogen beizulegen.

Wir danken Ihnen sehr herzlich für Ihren wichtigen Beitrag zu diesem Forschungsprojekt!

Liste Angeborene Immunabwehrschwächen

Antikörpermangelsyndrom
IgA-Mangel
IgM Mangel
Immunglobulin-IgG Subklassenmangel
Hyper-IgE Syndrom
Common variable Immunschwäche
Bloom Syndrom
Ataxia teleangiectatica
Nijmegen Breakage (Chromosomen-Instabilitäts) Syndrom
Andere Chromosomen Bruchsyndrome
Fanconi Anämie
DiGeorge Syndrom
Wiskott-Aldrich Syndrom
T-Zell Mangel Syndrom
Schwerer kombinierter Immundefekt (SCID)
ADA (Adenosindeaminase) Mangel
PNP (Nukleosidphosphorylase) Mangel
Schwachman Syndrom
Kostman Syndrom (angeborene Agranulozytose)

Erworbene Immunschwäche Erkrankungen

AIDS (HIV-Infektion)
Immunsuppression durch Medikamente nach Organtransplantation

Checkliste

(NUR Für Sie, als Hilfe nach dem Ausfüllen. Muss nicht zurückgesandt werden)

Haben Sie den Bogen fertig ausgefüllt?

Herzlichen Dank, dass Sie sich die Mühe gemacht haben!

Anhand dieser Checkliste könnten Sie für sich den Bogen noch einmal durchgehen und schauen, ob noch Lücken bestehen. Aufgelistet sind 10 Punkte, bei denen im Probelauf häufig Flüchtigkeitsfehler aufgetreten sind.

Punkt 1: Eltern des Patienten

Haben Sie angekreuzt, ob **ein Elternteil des Kindes/Patienten verstorben ist?** ☐

Punkt 2: Geschwister des Patienten:

Haben Sie angekreuzt, ob **ein Geschwister des Kindes/Patienten verstorben ist?** ☐

Punkt 3: Kinder von Geschwistern des Patienten (Nichten/Neffen):

1. Bitte tragen Sie, das jeweilige **Geburtsjahr ein!** ☐
 2. Haben Sie angekreuzt, ob **ein(e) Nichte/Neffe des Kindes/Patienten verstorben ist?** ☐
 3. Wenn ein(e) Nichte/Neffe verstorben ist, stellen Sie sicher, dass Sie diese(n) auch in der Tabelle **mit Geburtsjahr und Krebs ja/nein aufgelistet** haben. ☐
-

Punkt 4: Leibliche Kinder des Patienten:

Haben Sie angekreuzt, ob **ein Kind des Kindes/Patienten verstorben ist?** ☐

Tanten/Onkel:

Punkt 5: Tanten/Onkel des Kindes/Patienten *mütterlicherseits*:

1. Bitte tragen Sie, das jeweilige **Geburtsjahr ein!** ☐
2. Haben Sie angekreuzt, ob **ein(e) Tante/Onkel des Kindes/Patienten verstorben ist?** ☐
3. Wenn ein(e) Tante/Onkel verstorben ist, stellen Sie sicher, dass Sie diese(n) auch in der Tabelle **mit Geburtsjahr und Krebs ja/nein aufgelistet** haben. ☐

Punkt 6: Tanten/Onkel des Kindes/Patienten *väterlicherseits*:

1. Bitte tragen Sie, das jeweilige **Geburtsjahr ein!** ☐
 2. Haben Sie angekreuzt, ob **ein(e) Tante/Onkel des Kindes/Patienten verstorben ist?** ☐
 3. Wenn ein(e) Tante/Onkel verstorben ist, stellen Sie sicher, dass Sie diese(n) auch in der Tabelle **mit Geburtsjahr und Krebs ja/nein aufgelistet** haben. ☐
-

Cousinen/Cousins

Punkt 7: Leibliche Cousinen/Cousins des Kindes/Patienten *mütterlicherseits*:

1. Bitte tragen Sie, das jeweilige **Geburtsjahr ein!** ☐
 2. Haben Sie angekreuzt, ob **ein(e) Cousin/Cousine des Kindes/Patienten verstorben ist?** ☐
 3. Wenn ein(e) Cousin/Cousine verstorben ist, stellen Sie sicher, dass Sie diese(n) auch in der Tabelle **mit Geburtsjahr und Krebs ja/nein aufgelistet** haben. ☐
-

Punkt 8: Leibliche Cousinen/Cousins des Kindes/Patienten *väterlicherseits*:

1. Haben Sie angekreuzt, ob **ein(e) Cousin/Cousine des Kindes/Patienten verstorben ist?** ☐
 2. Wenn ein(e) Cousin/Cousine verstorben ist, stellen Sie sicher, dass Sie diese(n) auch in der Tabelle **mit Geburtsjahr und Krebs ja/nein aufgelistet** haben. ☐
 3. Wenn ein(e) Cousin/Cousine verstorben ist, stellen Sie sicher, dass Sie diese(n) auch in der Tabelle **mit Geburtsjahr und Krebs ja/nein aufgelistet** haben. ☐
-

Anhang: Haben Sie, falls eine oder mehrere Personen an **Leukämie (Blutkrebs)** oder einem **Lymphom (Lymphdrüsenkrebs)** erkrankt waren/sind, den Anhang ausgefüllt? ☐

Herzlichen Dank für Ihre Mitarbeit, Sie haben uns sehr geholfen!!

Information für Teilnehmer an einer Umfrage

Titel der Studie:

„NHL-2007 – Gibt es eine familiäre Veranlagung für Non- Hodgkin- Lymphome im Kinder- und Jugendalter?“

Liebe Patientin, lieber Patient, liebe Eltern,

diese Informationsschrift soll dazu dienen, Sie über eine wissenschaftliche Studie aufzuklären und Sie um Ihre Mithilfe bei der Durchführung dieser Untersuchung zu bitten.

Bevor Sie sich dafür entscheiden, beiliegenden Fragebogen auszufüllen, lesen Sie bitte diese Patienteninformation sorgfältig. Sie beschreibt Einzelheiten der Studie, unsere Ziele und was von Ihnen bei einer Teilnahme erwartet wird.

Hintergrund

Die genauen Ursachen und Entstehungsmechanismen von Krebs bei Kindern und Jugendlichen sind bis heute weitestgehend unbekannt, wobei einige Studienergebnisse vermuten lassen, dass eine Häufung von Krebserkrankungen in Familien an Krebs erkrankter Kinder und Jugendlicher möglich ist. Dies könnte auf eine gewisse Veranlagung für Krebserkrankungen hinweisen. Die Kenntnis von familiär prädisponierenden Faktoren könnte für künftige Patientengenerationen von Nutzen sein, zum Beispiel eine frühere Erkennung und damit eine bessere Heilungschance möglich machen. Unsere Forschungsgruppe an der Universität Gießen hat sich in Kooperation mit dem Deutschen Kinderkrebsregister vorgenommen in einer epidemiologischen Studie diese Frage für eine der häufigsten Krebserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen, einer Form des Lymphknotenkrebses, zu überprüfen; „Gibt es eine familiäre Veranlagung für die Entstehung von Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) im Kindesalter?“ Für diese Untersuchung wollen wir die Familien der etwa 2500 Kinder und Jugendlichen aus Deutschland ansprechen, die seit 1986 in den Therapiestudien zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Non-Hodgkin- Lymphomen behandelt und registriert wurden.

Sollte sich eine familiäre Häufung bestätigen, so könnte man im Detail verfolgen, welche Krebserkrankungen eventuell in besonderem Zusammenhang zum Non-Hodgkin-Lymphom im Kindesalter stehen und ob bestimmte Zellveränderungen vererbt werden.

Bei Kenntnis eines erhöhten Risikos in der Familie könnten erkrankte Kinder frühzeitig erkannt und damit leichter behandelt werden.

Das betroffene Kind könnte im Frühstadium mit einer verhältnismäßig moderaten Therapie geheilt werden, während das NHL im fortgeschrittenen Stadium eine sehr viel aggressivere Therapie - bei geringerer Heilungschance - erfordert.

Mit Ihrer Hilfe könnte der wichtige Grundstein gelegt werden, Hochrisikogruppen ausfindig zu machen und Kinder frühzeitig zu behandeln.

Beiliegend haben Sie einen Fragebogen erhalten, mit dem die wesentlichen Informationen erfragt werden sollen, die für die Beantwortung dieser Fragestellung erforderlich sind. In dem Fragebogen wird im Wesentlichen abgefragt, ob es in der näheren Verwandtschaft des an Lymphom erkrankten Kindes/Jugendlichen besonders oft oder besonders früh zu bösartigen Erkrankungen (Krebs) gekommen ist.

Ziele unserer Studie:

- Überprüfung einer familiären Häufung von bösartigen Erkrankungen (Krebs)
- Dadurch Identifizierung von Risikogruppen
- Grundstein legen für Methoden zur frühzeitigen NHL-Erkennung in Risikogruppen

Die Teilnahme - Worum möchten wir Sie bitten?

Wir möchten Sie bitten, den anonymen Bogen einmalig vollständig auszufüllen und mit beiliegendem frankierten, adressierten Rückumschlag zurück zu senden.

Wir rechnen damit, dass sich eine Häufung von malignen Erkrankungen im Bereich der hämatogenen (das Blut bildende System betreffenden) Erkrankungen finden könnte.

Sollte ein Familienmitglied an Non-Hodgkin-Lymphom, Leukämie oder Ähnlichem erkrankt sein, würden wir uns erlauben, eventuell nochmals detaillierter nachzufragen.

Zum Vergleich werden wir auch bei einer zufälligen Stichprobe der übrigen Teilnehmer an dieser Studie nochmals genauer nachfragen. Sollten Sie eine der wenigen Familien sein, die nochmals kontaktiert werden, haben Sie dann selbstverständlich erneut die Möglichkeit sich für oder gegen eine Teilnahme zu entscheiden.

Können Sie aus der Studie wieder ausscheiden?

Die Teilnahme an dieser Studie erfolgt auf freiwilliger Basis. Wenn Sie nicht daran teilnehmen wollen, senden Sie den Bogen nicht zurück und Sie brauchen dann überhaupt nichts Weiteres zu unternehmen. Auch dann, wenn Sie den Fragebogen zurücksenden, können Sie Ihre Einwilligung zur Teilnahme an dieser Studie jederzeit ohne Angabe von Gründen zurückziehen. Durch die Nichtteilnahme entstehen Ihnen keine Nachteile.

Wenn Sie sich zur Teilnahme entschließen, möchten wir Sie bitten, den Fragebogen **möglichst innerhalb von 4 Wochen** ausgefüllt in dem beiliegenden, frankierten und adressierten Umschlag zurückzusenden.

Wie vertraulich werden die ermittelten Daten behandelt?

Die Angaben, die Sie im Fragebogen machen, werden nach den Bestimmungen des Bundesdatenschutzgesetzes streng vertraulich behandelt und nur ohne Angabe der Namen (d.h. pseudonymisiert) gespeichert und ausgewertet.

Beim Umgang mit den Krankheitsdaten und im Rahmen der statistischen Auswertung und Veröffentlichung der Studienergebnisse werden die Grundsätze des Datenschutzes und der ärztlichen Schweigepflicht beachtet. Es ist geplant, dass die Auswertungen der Studienergebnisse in Fachzeitschriften veröffentlicht werden. Dabei werden nur zusammengefasste und verschlüsselte Daten dargestellt.

Allgemeines

Anbei finden Sie eine kurze Anleitung, die Ihnen die einzelnen Felder des Fragebogens erklärt und Ihnen beim Ausfüllen des Bogens helfen soll.

Am Anfang des Fragebogens finden Sie eine Einverständniserklärung. Bitte unterschreiben Sie diese, da wir Ihre Daten sonst nicht auswerten dürfen.

Wir danken Ihnen für Ihren wichtigen Beitrag!

Prof. Dr. Alfred Reiter

Dr. Peter Kaatsch

Prof. Dr. Alfred Reiter

Solveig C. Schulz (verantwortliche Ärztin)

NHL-BFM Studienzentrale

Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin

Abt. Päd. Hämatologie und Onkologie

Feulgenstraße 12

35392 Gießen

Tel.: 0641 – 99 – 43420

Fax: 0641 – 99 – 43429

E-Mail: Solveig.C.Schulz@med.uni-giessen.de

Prof. Dr. Maria Blettner

Institut für Medizinische Biometrie,
Epidemiologie und Informatik (IMBEI)

Dr. Peter Kaatsch

Deutsches Kinderkrebsregister am IMBEI

Obere Zahlbacherstraße 69

55 131 Mainz

Tel.: 06131 – 17 - 3111

Fax: 06131 – 17 - 2968

Email: kinderkrebsregister@imbei.uni-mainz.de

Ehrenwörtliche Erklärung:

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie

sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde.

Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.

Solveig C. Schulz

Danksagung

Ich möchte mich sehr herzlich bei den Mitarbeitern der NHL-BFM Studienzentrale, insb. Frau Iris Brunn für ihre freundliche Unterstützung sowie außerordentliche Hilfsbereitschaft bei der Realisierung dieses riesigen Projektes bedanken.

Außerdem möchte ich mich bei den Mitarbeitern des Deutschen Kinderkrebsregisters und des Instituts für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Universität Mainz, insb. Frau Univ.-Prof. Dr. rer. nat. M. Blettner, Frau I. Jung, Herrn Dr. rer. physiol. et med. habil. P. Kaatsch, Frau I. Kerenyi, Frau PD Dr. C. Spix und insb. Frau Dr. Anja Victor und Herrn T. Ziegler für ihr Engagement und die Datenanalyse bedanken. Ohne das DKKR und IMBEI wäre eine Realisierung dieses Projektes nie zustande gekommen.

Darüber hinaus möchte ich mich bei meiner Schwester, Sarah Schulz und Herrn Assistant Professor of Pediatrics, J. Kimble Frazer, M.D., Ph.D. für ihre frischen Ideen und freundschaftliche Motivation während des Schreibens bedanken.

Mein besonderer Dank gilt jedoch Herrn Prof. Dr. Alfred Reiter für seine exzellente Betreuung während dieser Arbeit. Seine geduldige Anleitung, seine Hilfsbereitschaft sowie das Einbringen seines großen Erfahrungsschatzes haben mir die Fertigstellung dieser Dissertation ermöglicht. Ich hatte zu jeder Zeit das Gefühl, dass Sie vollständig hinter diesem Projekt und mir stehen. Für diese unkomplizierte und freundliche Zusammenarbeit sowie die Freiheit und das Vertrauen auch etwas ‚Großes‘ umzusetzen möchte ich mich hiermit von ganzem Herzen bedanken.

Widmung

Ich möchte diese Arbeit meinem Mann,

Herrn Dr. Jens Reese

und meiner Tochter,

Marei Leonie Schulz

widmen.

**Der Lebenslauf wurde aus der elektronischen
Version der Arbeit entfernt.**

**The curriculum vitae was removed from the
electronic version of the paper.**



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-6296-5



9 783835 196296 5